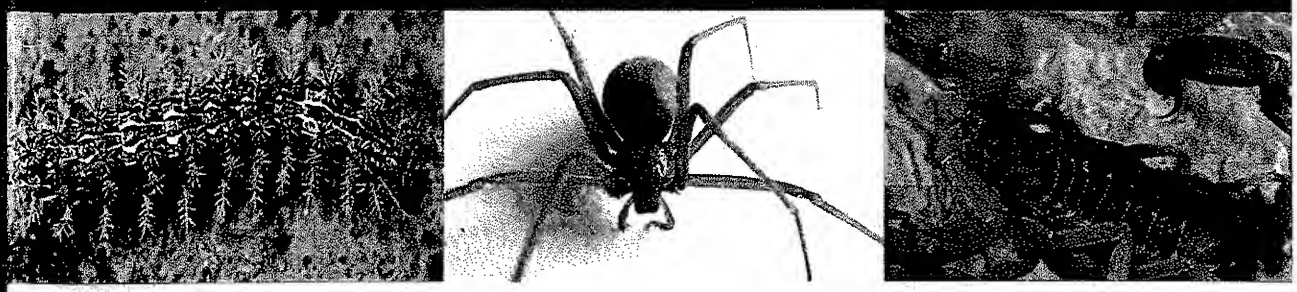
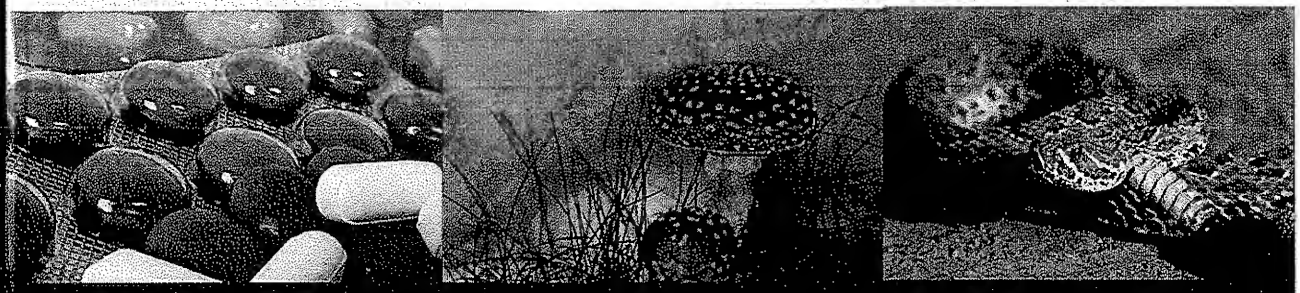


TOXICOLOGIA NA PRÁTICA CLÍNICA



2ª Edição

Adebal de Andrade Filho
Délio Campolina
Mariana Borges Dias

N.Cham. QV 600 AN TO 2. ed.
Autor: Andrade Filho, Adebal de.
Título: Toxicologia na prática clínica .
22031406 Ac. 570806

folium

22031406

QV
600
AN
TO

TOXICOLOGIA
NA PRÁTICA CLÍNICA

2ª Edição

BIBLIOTECA

Acervo
570806
ex. 2

ADEBAL DE ANDRADE FILHO

Médico Especialista em Clínica Médica. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII – FHEMIG (Belo Horizonte, Minas Gerais).

DÉLIO CAMPOLINA

Médico Especialista em Clínica Médica e Patologia Clínica. Farmacêutico-bioquímico. Mestre em Infectologia e Medicina Tropical – FM/UFMG. Professor Convidado da Disciplina Estágios em Toxicologia Clínica da FM/UFMG. Coordenador do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII. Presidente da Sociedade Brasileira de Toxicologia 2008/2009.

MARIANA BORGES DIAS

Médica Especialista em Clínica Médica. Ex-plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII. Membro da Sociedade Brasileira de Toxicologia.

U.F.M.G. - BIBLIOTECA UNIVERSITÁRIA

22031406

NÃO DANIFIQUE ESTA ETIQUETA

folium

Belo Horizonte, 2013

TOXICOLOGIA
NA PRÁTICA CLÍNICA

ADEBAL DE ANDRADE FILHO
DÉLIO CAMPOLINA
MARIANA BORGES DIAS

2ª Edição

Direitos exclusivos
Copyright © 2013 by

Folium Editorial
Av. Carandaí, 161 – sala 702
30130-060 – Belo Horizonte – MG
Tel. (31) 3287-1960
e-mail: folium@folium.com.br
www.folium.com.br

Biblioteca Universitária
20 / 02 / 2014
220314-06

Ficha catalográfica

A553t Andrade Filho, Adebal de
Toxicologia na prática clínica / Adebal de Andrade Filho, Délio Campolina, Mariana Borges Dias. 2. ed.
Belo Horizonte: Folium, 2013.
700p.

ISBN: 978-85-88361-60-7

1. Toxicologia geral. I. Campolina, Délio. II. Dias, Mariana Borges. III. Título.

CDU 615.9
CDD 615.9

Todos os direitos autorais estão reservados e protegidos pela Lei nº 9.610 de 19 de fevereiro de 1998. É proibida a duplicação ou reprodução desta obra, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem a permissão prévia, por escrito, da editora.

Prefácio

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

Desde cedo o homem, lutando por sua sobrevivência, teve que aprender a reconhecer as propriedades benéficas ou nocivas das plantas, animais e substâncias presentes em seu meio. Ademais, constitui requisito fundamental para o desenvolvimento pleno e racional de uma nação o conhecimento das características do ambiente e das interações entre os seres vivos em seu espaço peculiar.

O Brasil distingue-se pela sua extensa biodiversidade, pela exuberância de sua fauna e flora. Seu rápido desenvolvimento, especialmente nas últimas décadas, tem trazido benefícios à população, como aumento e melhoria na distribuição de renda, da expectativa de vida e dos índices de desenvolvimento humano, queda da mortalidade infantil e mais facilidade de acesso à escola, ao emprego e ao Sistema Único de Saúde. Por outro lado, o descontrole desse crescimento e do processo de urbanização e ocupação do espaço geográfico traz sérios problemas que demandam estudo e soluções.

Define-se Toxicologia como ciência multidisciplinar que, além de estudar os efeitos adversos causados por agentes químicos no homem e no meio ambiente, investiga, também, as propriedades físico-químicas de cada substância e avalia a segurança de seu uso.

O estudo e o manejo das intoxicações devem obedecer às especificidades locais, desde que os agentes químicos aos quais as pessoas se expõem, as características biológicas da fauna e da flora e o comportamento cultural das pessoas variam amplamente, conforme a região e o país. No manejo das intoxicações, o conhecimento da nosologia prevalente é importante para a condução de casos nos quais a história é frequentemente pobre. Além disso, a avaliação das características específicas de nossos problemas de saúde autóctones e mais prevalentes permite-nos contribuir para o preenchimento de lacunas do saber e para o enriquecimento da ciência universal.

O estudo sistemático das intoxicações no Brasil evoluiu bastante com a criação dos Centros de Informação Toxicológicas e implantação do Sistema de Informações Tóxico-Farmacológicas, em 1980. O Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII, da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, constitui um dos maiores centros de referência do país nessa área. Nele se destacam as atividades de atendimento diário a dezenas de pacientes, treinamento de médicos, acadêmicos de Medicina e pós-graduandos, sistematização de condutas, referenciação e contrarreferenciação e pesquisa e divulgação

regular de sua experiência clínica. Plenamente qualificados e experientes no manejo do paciente intoxicado, vários dos membros do Serviço de Toxicologia foram buscar, na pós-graduação *senso strictu*, o aperfeiçoamento em metodologia científica necessário para o desenvolvimento de suas linhas de pesquisa e mais contribuição à ciência nacional.

Em consequência dessa relevante experiência, lança-se agora a segunda edição, revista e atualizada, deste excelente compêndio que aborda, de forma clara e objetiva, os diversos aspectos conceituais, epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e profiláticos das intoxicações em nosso meio.

Esta obra reafirma e consagra a contribuição inestimável que vem sendo prestada pela equipe do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII ao conhecimento, ensino e pesquisa dos problemas toxicológicos que nos são próprios e certamente consolidar-se-á como guia referencial nessa área.

Manoel Otávio da Costa Rocha
Professor Titular. Departamento de Clínica Médica.
Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina da UFMG

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

Prefácio 1ª Edição

Distinguido pela honra de poder conhecer, em primeira mão, os originais do livro Toxicologia na Prática Clínica, organizado pelos Drs. Adebal de Andrade Filho, Délio Campolina e Mariana Borges Dias, senti-me sobremaneira feliz e seguro em atender o convite dos colegas organizadores, de apresentar esta obra a todos os que terão, daqui para a frente, o privilégio de ler este texto e de estudá-lo.

Com efeito, os três organizadores e os 36 colaboradores foram extremamente felizes nesta trabalhosa tarefa. Primeiro, pela oportunidade, posto o grande vazio que se sentia em nosso meio, de ter um bom texto em Português, baseado na experiência brasileira acumulada, enfocando problemas bem nossos, utilizando instrumentos semiológicos e laboratoriais também nossos e em grande parte disponíveis, e com condutas já amplamente postas em prática, também nas condições brasileiras, no que elas têm de diferente, para mais ou para menos.

Em segundo lugar, quero destacar a autoridade dos organizadores e colaboradores, todos com formação sólida em centros reconhecidos, quer em Clínica Médica, em Terapia Intensiva, em especialidades clínicas e cirúrgicas, em Toxicologia Clínica, e em alguns casos, em Medicina do Trabalho e Toxicologia Ocupacional. Contudo, o ponto mais alto do livro Toxicologia na Prática Clínica é, em nossa opinião, a experiência acumulada no respeitado Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII, em Belo Horizonte, há muito tempo competentemente dirigido pelo ilustre colega Dr. Délio Campolina. É justamente essa experiência acumulada dos organizadores e colaboradores que assegura o que chamamos de autoridade dos autores.

Em terceiro lugar, gostaria de destacar a lógica de organização do livro como um todo, e de cada capítulo em seu interior. Os capítulos estão dispostos em ordem alfabética, o que constitui um critério prático para o usuário. Por seu turno, a estrutura interna de 39 dos 42 capítulos é feita numa lógica adequada para o raciocínio médico: conceituação do problema e sua importância médica e epidemiológica; descrição dos mecanismos de ação; estudo das manifestações clínicas e dos exames utilizados no diagnóstico correto do problema; tratamento; prognóstico e noções de prevenção. A bibliografia de cada capítulo é boa, atualizada e contém, sempre que possível, bibliografia brasileira ou em Português, o que valoriza o livro.

Como corretamente conceituam os autores em seu Capítulo 2, a Toxicologia é uma ciência multidisciplinar que, além de estudar os efeitos adversos causados por agentes químicos no ser humano e no meio ambiente, estuda também as propriedades físico-químicas de cada substância e avalia a segurança de seu uso. Agora, com este excelente livro ora publicado pela Folium Editora Ltda., a Toxicologia passa a se aproximar mais ainda da assim chamada prática clínica, e de cada leitor e estudioso que tiver a sorte de estudar esta obra e de a pôr em prática, no dia a dia.

Por ser definida como ciência multidisciplinar, sinto-me incluído, como médico dedicado à Saúde Pública e à Medicina do Trabalho, entre os "usuários" da Toxicologia, da qual, aliás, nenhum médico está dispensado de ser. Certamente agora os médicos de Minas Gerais e do Brasil inteiro poderão ser "usuários" da Toxicologia – ainda que não necessariamente "toxicologistas" – de modo substancialmente melhor do que já o eram antes, quando não existia esta boa idéia e útil ferramenta de trabalho chamada Toxicologia na Prática Clínica.

Parabéns, portanto, aos colegas organizadores, aos editores, aos colegas colaboradores e, em especial, aos leitores e estudiosos deste livro.

Belo Horizonte, abril de 2001.

René Mendes
Professor Titular do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
Presidente da Associação Nacional de Medicina do Trabalho (2001-2004).

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

Às nossas famílias que nos apoiam presencial e espiritualmente e dão sentido ao nosso dia a dia.

Adebal de Andrade Filho
Délio Campolina
Mariana Borges Dias

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

Agradecimentos

Aos colegas colaboradores que com dedicação doaram uma parcela de seu tempo e conhecimento para a elaboração dos capítulos.

Nosso agradecimento também aos colegas que colaboraram com a primeira edição deste livro: Dr. Antônio Aurélio Fagundes Filho, Dra. Camila Romano, Dra. Cíntia de Assis Tavares, Dr. Filipe Maia Torres Alves, Dra. Hercília Anastasia Cardoso de Oliveira, Dr. Lourenço César Menezes Santos, Dr. Luciano Carvalho Campos, Dra. Luciene Moraes Vivone, Dr. Marcos Roberto de Souza, Dr. Quirino Pena Júnior, Dr. Rafael Rezende, Dra. Regina Maria Gasparini Pena, Dra. Renata Evelina Duarte, Dr. Rodrigo Laender Ambrosi Najar, Dr. Rogério de Oliveira Nascimento e Dra. Vânia Lúcia Correa Tannure Abreu.

À farmacêutica Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso, que muito nos ajudou com os manuscritos e revisões.

Ao corpo clínico, equipe de enfermagem, equipe dos laboratórios de Patologia Clínica e de Toxicologia, pessoal administrativo, biólogos e grupo de Psicologia do Hospital João XXIII – FHEMIG, que ao longo dos últimos anos vêm nos ajudando a construir as bases deste livro, com críticas, sugestões e troca de experiências.

Agradecemos pela oportunidade de trabalhar com a equipe da Folium Editorial, coordenada pelo Dr. Gilberto Dornas. Aqui nos lembramos, ainda, do Dr. Antonio Carlos Toledo Jr., que representava a Folium na primeira edição do *Toxicologia na Prática Clínica*.

Nosso muito obrigado a todas as pessoas que participaram de alguma maneira para que este livro fosse escrito.

Adebal de Andrade Filho
Délio Campolina
Mariana Borges Dias

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

Colaboradores

Adebal de Andrade Filho

Médico Especialista em Clínica Médica. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII – FHEMIG (Belo Horizonte, Minas Gerais).

Alberto Sissao Sato

Médico Especialista em Homeopatia pela AMHMG. Titulado em Acupuntura pela AMB e CMA. Ex-plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital Joao XXIII.

Amilton Cabral Junior

Médico, Pós-graduado em Perícias Médicas pela UGF e em Medicina do Trabalho pela Funorte. Presidente da Sociedade Brasileira de Perícias Médicas – Regional Distrito Federal. Membro da Sociedade Brasileira de Toxicologia e da Comissão Internacional de Saúde Internacional.

Anabelle Lotti do Carmo Fioravante

Médica Especialista em Clínica Médica pela FHEMIG – Hospital João XXIII e Medicina Intensiva pelo Hospital Luxemburgo – Fundação Mário Pena.

Ana Carolina Garcia Tuyama

Médica pela UFMG, Residência em Medicina Interna pelo *Mount Sinai School of Medicine* e *fellowship* em Gastroenterologia pelo *Mount Sinai School of Medicine, New York, USA.*

Ana Carolina Gomes Pereira

Médica Especialista em Infectologia – Hospital das Clínicas da UFMG.

André Felipe Zuccolo Barragat de Andrade

Médico Especialista em Cirurgia Geral. Ex-plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Andrés Martin de La Flor Lenti

Médico Especialista em Clínica Médica e em Medicina Intensiva. Coordenador da Clínica Médica do Hospital Mater Dei.

Anselmo Dornas Moura

Médico Especialista em Medicina Intensiva. Coordenador Médico do CTI do Hospital Mater Dei.

Carlos Augusto Mello da Silva

Professor de Farmacologia. Professor Titular de Toxicologia e Medicina de Emergência – Universidade de Caxias do Sul. Médico do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. Presidente da Sociedade Brasileira de Toxicologia, 2010/2011.

Cecília Maria de Sousa Lagares Dabien Haddad

Médica Especialista em Cirurgia Geral e Oftalmologia. Professora Convidada da Disciplina Estágios em Toxicologia Clínica da FM/UFMG. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Ceila Maria Sant'Ana Malaque

Médica do Hospital Vital Brazil do Instituto Butantan, São Paulo e da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo.

Clara Rodrigues Alves de Oliveira

Médica Especialista em Clínica Médica. Mestre e Doutora em Infectologia e Medicina Tropical – FM/UFMG. Ex-Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Cláudia Luíza Pena Hatem

Médica Pediatra Neonatologista da UTI Pediátrica e Neonatal do Hospital Mater Dei, da Maternidade Odete Valadares – FHEMIG e do Hospital Público Regional de Betim. Ex-estagiária do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Daiana Ferraz Braga de Oliveira

Médica pela UFMG. Ex-monitora da Disciplina Toxicologia Clínica pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Daniela Charnizon

Médica Especialista em Clínica Médica e Acupuntura. Professora Convidada do Departamento de Clínica Médica da UFMG e Preceptora do internato de Clínica Médica do Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Daniela Scarpa da Silva Costa

Psicóloga Especialista em Saúde Mental e Psicologia Hospitalar. Mestre em Psicologia – PUC Minas. Professora da Faculdade de Engenharia de Minas Gerais. Psicóloga clínica da Unimed-BH.

David Albanez Campos

Médico pela UFMG. Ex-monitor da Disciplina Toxicologia Clínica da Universidade Federal de Minas Gerais.

Délio Campolina

Médico Especialista em Clínica Médica e Patologia Clínica. Farmacêutico-bioquímico. Mestre em Infectologia e Medicina Tropical – FM/UFMG. Professor Convidado da Disciplina Estágios em Toxicologia Clínica da FM/UFMG. Coordenador do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII. Presidente da Sociedade Brasileira de Toxicologia 2008/2009.

Dinalva Aparecida Mendes

Médica Especialista em Cardiologia e Medicina Intensiva. Coordenadora da UTI do Hospital Vera Cruz de Belo Horizonte.

Éber Assis dos Santos Júnior

Médico Especialista em Clínica Médica e em Medicina do Trabalho pela Faculdade de Ciências Médicas. Mestre em Saúde Pública (Área de Concentração Saúde e Trabalho) FM/UFMG. Plantonista da UPA Norte (Belo Horizonte).

Franciele Antonieta Bianchi Leidenz

Médica pela UFMG. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Frederico Figueiredo Amâncio

Médico Especialista em Medicina Intensiva. Mestre em Infectologia e Medicina Tropical – FM/UFMG.

Frederico Bruzzi de Carvalho

Médico Especialista em Medicina Intensiva, Gerente do CTI do Hospital Eduardo de Menezes – FHEMIG. Rotina do CTI e Supervisor da residência em Medicina Intensiva do Hospital Odilon Behrens.

Gilberto Tadeu Nable

Médico Especialista em Medicina Interna. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Josemar de Almeida Moura

Médico Especialista em Clínica Médica. Professor Auxiliar do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Juliana Fulgêncio Henriques

Médica Especialista em Infectologia – Hospital Eduardo de Menezes – FHEMIG.

Juliana Sartorelo Carneiro Bittencourt Almeida

Médica Especialista em Clínica Médica. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII. Referência Técnica Médica da Unidade de Pronto Atendimento Leste- Belo Horizonte.

Karine Valeria Gonçalves de Oliveira

Médica pela UFMG. Ex-monitora da Disciplina Estágio em Toxicologia Clínica da UFMG.

Katia Cristina Barbaro Nogueira

Médica, Mestre em Microbiologia e Imunologia pela Escola Paulista de Medicina e Doutora em Ciências: Imunologia – USP.

Kênia de Castro Macedo

Médica Especialista em Pediatria e Terapia Intensiva Pediátrica. Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFMG. Plantonista da UTI Pediátrica do Hospital Infantil João Paulo II.

Leidiane Miranda Sacramento

Médica pela UFMG. Ex-monitora do Estágio em Toxicologia Clínica do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Lucas Ferreira Sant'Ana

Médico pela UFMG. Ex-monitor do Estágio em Toxicologia Clínica do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Luciana Reis Silveira

Médica Clínica, Professora da Disciplina Estágios em Toxicologia Clínica da FM/UFMG. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Luís Fernando Andrade Carvalho

Médico Especialista em Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Infantil João Paulo II – FHEMIG. Mestre em Pediatria pela UFMG e Diretor Técnico do Hospital Unimed.

Marcelo Vinicius Pereira Veloso

Médico Especialista em Clínica Médica e Medicina Intensiva. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Maria Aparecida Braga

Médica Especialista em Medicina Intensiva. Mestre em Infectologia e Medicina Tropical – FM/UFMG. Coordenadora da Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital dia e Maternidade Unimed-BH. Coordenadora do Pronto Atendimento do Hospital Felício Rocho – BH.

Maria Apolonia da Costa Gadelha

Médica. Mestre em Doenças Tropicais, Professora da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Pará e Coordenadora Geral do Centro de Informações Toxicológicas de Belém.

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

Maria Camilo Ribeiro de Senna

Médica Especialista em Infectologia. Médica Assistente do Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias – CTR Orestes Diniz.

Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso

Farmacêutica do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII. Membro da Sociedade Brasileira de Toxicologia.

Mariana Borges Dias

Médica Especialista em Clínica Médica. Ex-plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII. Membro da Sociedade Brasileira de Toxicologia.

Mariana Martins Lessa Machado

Médica Especialista em Clínica Médica. Ex-plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Matheus Silva Gurgel do Amaral

Médico pela UFMG. Ex-monitor da Disciplina Toxicologia Clínica da Universidade Federal de Minas Gerais.

Marlene Entres

Médica Especialista em Pediatria e em Saúde Pública. Supervisora do Centro de Controle de Envenenamentos de Curitiba – Secretaria de Estado da Saúde do Paraná.

Marlene Zannin

Professora Associada da Disciplina de Toxicologia, Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde – Universidade Federal de Santa Catarina e Supervisora do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina.

Pablo Alves Marinho

Farmacêutico/Bioquímico. Mestre em Toxicologia pela UFMG, Perito Criminal do Estado de Minas Gerais, Professor de Toxicologia do Centro Universitário UNA e da Academia de Polícia Civil de Minas Gerais.

Paula de Castro Gianasi

Médica Especialista em Clínica Médica, plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Paula Rodrigues Silva Machado Costa

Médica pela UFMG. Ex-monitora da disciplina Toxicologia Clínica da Universidade Federal de Minas Gerais.

Paulo Roberto Gonçalves Amorim

Médico pela UFMG. Ex-monitor da Disciplina Toxicologia Clínica da Universidade Federal de Minas Gerais.

Patrícia Drumond Ciruffo

Médica Clínica. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Pedro Henrique Lima Prata

Médico pela UFMG. Ex-Monitor da Disciplina Toxicologia Clínica da Universidade Federal de Minas Gerais.

Pedro Pereira de Oliveira Pardal

Médico, Mestre em Doenças Tropicais, Professor da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Pará, Coordenador Clínico do Centro de Informações Toxicológicas de Belém.

Raquel Melânia de Jesus Tassini

Médica Especialista em Clínica Médica e Medicina Intensiva. Plantonista no Hospital Biocor, CTI Adulto da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, CTI do Hospital Unimed BH e Samu-BH.

Roberta Chaves Araújo

Médica pela UFMG. Ex-monitora do Estágio em Toxicologia Clínica. Especialista em Clínica Médica.

Roberto Henrique Pinto Morais

Pesquisador Científico do Laboratório de Coleções Zoológicas do Instituto Butantan.

Samir de Oliveira Sauzen

Médico Especialista em Cirurgia Geral e Anestesiologia. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Saulo Peconick Ventura

Médico Especialista em Cardiologia. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Sérgio Diniz Guerra

Médico Especialista em Terapia Intensiva Pediátrica. Mestre e Doutorando em Ciências da Saúde pela UFMG. Coordenador da UTI Pediátrica do Hospital João XXIII. Coordenador da Pós-graduação em Emergências Pediátricas da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Simone de Paula Pessoa Lima

Médica Especialista em Geriatria. Pós-graduação em Geriatria pelo Centro de Referência do Idoso do HC-UFMG. Ex-estagiária do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Solange de Lourdes Silva Magalhães

Médica Especialista em Clínica Médica. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Soraya Diniz e Souza

Médica Especialista em Cirurgia Geral, Plantonista do CTI do Hospital Unimed-Betim.

Stefania Villela Moreira Reis

Médica Especialista em Clinica Médica. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

Unaí Tupinambás

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da FM-UFMG. Chefe do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HC-UFMG. Coordenador do Programa de Residência Médica de Infectologia do HC-UFMG. Médico Assessor do Departamento de DST-Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde.

Valéria Bruno de Souza Costa

Farmacêutica-bioquímica do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII. Mestre em Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Viçosa. Membro da Sociedade Brasileira de Toxicologia.

Vinícius Gonçalves Seabra

Médico Especialista em Clínica Médica e Gastroenterologia. Plantonista do Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII.

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

Sumário

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

1. Abordagem Inicial do Paciente Intoxicado 01
Adebal de Andrade Filho, Anselmo Dornas Moura, Délio Campolina

2. História, Conceitos e Epidemiologia 31
Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso, Délio Campolina, Adebal de Andrade Filho

3. Abelhas e Vespas – Himenópteros 43
Cláudia Luíza Pena Hatem, Kênia de Castro Macedo, Adebal de Andrade Filho

4. Considerações sobre o Ato Suicida 53
Daniela Scarpa da Silva Costa

5. Álcoois e Síndrome de Abstinência Alcoólica 59
Éber Assis dos Santos Júnior, Josemar de Almeida Moura, Délio Campolina

6. Analgésico e Anti-inflamatórios 79
Luciana Reis Silveira

7. Anticolinesterásicos 89
Adebal de Andrade Filho, Soraya Diniz e Souza

8. Anticonvulsivantes 99
Clara Rodrigues Alves de Oliveira, Mariana Borges Dias,
Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso, Adebal de Andrade Filho

9. Antidepressivos não Tricíclicos 113
Mariana Martins Lessa Machado, Roberta Chaves Araújo

10. Antidepressivos Tricíclicos 127
Adebal de Andrade Filho, Leidiane Miranda Sacramento

11. Anti-hipertensivos e outras Drogas Cardioativas 135
David Albanez Campos, Alberto Sissao Sato

12. Antipsicóticos 145
Andrés Martin De La Flor Lenti, Adebal de Andrade Filho

13. Araneísmo e Acidentes com Lacraias e Piolhos de Cobra 155
Délio Campolina, Mariana Borges Dias, Alberto Sissao Sato, Adebal de Andrade Filho

14. Arsênio 169
Gilberto Tadeu Nable, Délio Campolina

15. Barbitúricos 177
Ana Carolina Garcia Tuyama, Adebal de Andrade Filho

16. Benzodiazepínicos 183
Patrícia Drumond Ciruffo, Paula de Castro Gianasi

17. Beta-bloqueadores 191
Adebal de Andrade Filho, Luís Fernando Andrade Carvalho

18. Botulismo 199
Josemar de Almeida Moura, Éber Assis dos Santos Júnior

19. Cáusticos 207
Cecília Maria de Souza Lagares Dabien Haddad

20. Chumbo 225
Gilberto Nable

21. Cianeto 235
Éber Assis dos Santos Júnior, Adebal de Andrade Filho

22. Cocaína e seus Derivados 247
Adebal de Andrade Filho, Saulo Peconick Ventura, Paula Rodrigues Silva Machado

23. Drogas de Abuso 261
Délio Campolina, Luciana Reis da Silveira, Vinícius Gonçalves Seabra

24. Drogas Utilizadas em Doenças Neurodegenerativas 283
Mariana Martins Lessa Machado

25. Escorpionismo 295
Délio Campolina, Cláudia de Moura Nunes Guerra,
Sérgio Diniz Guerra, Mariana Borges Dias, Adebal de Andrade Filho

26. Estricnina 321
Pedro Henrique de Lima Prata, Mariana Borges Dias, Alberto Sissao Sato

27. Ferro 325
Sérgio Diniz Guerra, Karine Valéria Gonçalves de Oliveira, Adebal de Andrade Filho

28. Gases Tóxicos 339
Juliana Sartorelo Carneiro B. Almeida, Samir de Oliveira Sauzen

29. Herbicidas 353
Marcelo Vinícius Pereira Veloso, Stefania Villela Moreira Reis,
David Albanez Campos, Lucas Ferreira Sant'Ana

30. Hidrocarbonetos 363
Délio Campolina, Pedro Henrique de Lima Prata

31. Hipoglicemiantes 375
Mariana Borges Dias, David Albanez Campos, Alberto Sissao Sato

32. Pederismo e Animais Aquáticos 383
Pedro Pereira de Oliveira Pardal, Maria Apolonia da Costa Gadelha

33. Intoxicação Digitálica 395
Dinalva A. Mendes, Maria Aparecida Braga

34. Intoxicação por Antirretrovirais 403
Unaí Tupinambás, Solange de Lourdes Silva Magalhães, Maria Camilo Ribeiro de Senna, Juliana Fulgêncio Henriques, Daiana Ferraz Braga de Oliveira, Ana Carolina Gomes Pereira Anselmo

35. Acidentes por Lepidópteros 415
Marlene Zannin, Roberto Henrique Pinto Moraes

36. Intoxicação por Lítio 429
Raquel Melânia de Jesus Tassini

37. Loxocelismo 437
Marlene Entres, Kátia Cristina Barbaro Nogueira, Ceila Maria Sant'Ana Malaque

38. Mercúrio e outros Metais 451
Amilton Cabral Júnior, David Albanez Campos

39. Metemoglobinizantes 463
Mariana Borges Dias, Carlos Augusto Mello da Silva, Hoyama da Costa Pereira

40. Metilxantinas 469
Clara Rodrigues Alves de Oliveira, Paulo Roberto Gonçalves Amorim

41. Monóxido de Carbono 475
Éber Assis dos Santos Júnior

42. Naftaleno, Paradiclorobenzeno e Cânfora 483
Mariana Borges Dias, Lucas Ferreira Sant'Ana, Alberto Sissao Sato

43. Ofidismo 491
Adebal de Andrade Filho, Délio Campolina, Mariana Borges Dias

44. Opioides 511
Adebal de Andrade Filho, Éber Assis dos Santos Júnior, Anabelle Lotti do Carmo Fioravante

45. Organoclorados, Piretrinas e Piretroides 519
Mariana Borges Dias, Pedro Henrique de Lima Prata, Alberto Sissao Sato

46. Paracetamol 527
Adebal de Andrade Filho, Franciele Antonieta Bianchi Leidenz, Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso, Valéria Bruno de Souza Costa

47. Intoxicação por Paraquat 533
Adebal de Andrade Filho, Daniela Charnizon, Matheus Silva Gurgel do Amaral

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

48. Plantas e Cogumelos Venenosos 543
Solange de Lourdes Silva Magalhães, Délio Campolina,
Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso, Adebal de Andrade Filho

49. Profilaxia da Raiva Humana e Cuidados com Mordeduras de Animais ... 595
Délio Campolina, Frederico Figueiredo Amâncio

50. Raticidas 609
Délio Campolina, André F. Z. Barragat de Andrade,
Simone de Paula Pessoa Lima, Adebal de Andrade Filho

51. Salicilatos 627
Frederico Bruzzi de Carvalho, Anabelle Lotti do Carmo Fioravante

52. Simpaticomiméticos 635
Mariana Borges Dias, Lucas Ferreira Sant'Ana, Alberto Sissao Sato

53. O Laboratório e as Análises Toxicológicas de Urgência 643
Pablo Alves Marinho, Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso,
Délio Campolina, Valéria Bruno de Souza Costa

Índice Remissivo 659

Abordagem Inicial do Paciente Intoxicado 01

Adebal de Andrade Filho
Anselmo Dornas Moura
Délio Campolina

CAMPUS SAÚDE DA UFMG BIBLIOTECA

Intoxicação pode ser entendida como efeito prejudicial causado por exposição a uma substância química. Os primeiros relatos de cunho médico sobre intoxicação foram identificados no papiro de Ebers no Egito, escrito em 1500 a.C. Nele havia relatos de intoxicação por chumbo, cobre e plantas venenosas entre outros.

Em todo o mundo, em todas as faixas da população, o significativo aumento do número de medicamentos e produtos químicos nos últimos anos tem intensificado de forma exponencial a exposição e, consequentemente, o risco de intoxicações. Além dos milhares de novas substâncias oficialmente colocados no mercado, existem cada vez mais produtos clandestinos, com formulações duvidosas e sem controle de qualidade nos processos de fabricação.

As intoxicações podem estar relacionadas a eventos imprevisíveis (contato com gases de uma galeria de esgoto ou derramamento de cargas tóxicas, p. ex.), comportamentos normais em crianças (levar substância à boca), exposição profissional e também a abuso (uso de drogas ilícitas, p. ex), tentativa de suicídio, aborto quimicamente induzido, síndrome de *Munchausen* e homicídio.

É desejável que plantonistas das várias especialidades que atuam em unidades de pronto-atendimento tenham conhecimento básico sobre ação de substâncias químicas naturais ou sintéticas que, em algumas situações, podem agir sobre o organismo humano, interagir com medicamentos ou provocar reações adversas com danos menores ou às vezes com ameaça à vida dos pacientes que assistem. Esse conhecimento ajuda no diagnóstico diferencial e algumas vezes a indicar procedimentos de descontaminação ou uso de antídotos que podem mudar favoravelmente o prognóstico, quando empregados em tempo hábil.

Figura 1.1 Reação de hipersensibilidade a amoxicilina.

Figura 1.2 Vasculite secundária ao contato com produto para limpeza de vidros.

As substâncias não produzidas pelo organismo humano quando nele encontradas são denominadas **xenobióticos** (do grego, *xenos* = estranho). Praticamente todas as substâncias podem ser nocivas ao homem. O grau de toxicidade depende da dose, concentração, solubilidade, tempo e via de exposição, entre outras variáveis. A condição clínica prévia do paciente e a variação individual podem influir nas manifestações clínicas observadas. As circunstâncias que levaram à exposição (intencional, acidental, ocupacional ou ambiental) poderão definir quadros menos ou mais graves. As intoxicações decorrentes de tentativa de autoextermínio tendem a ser mais graves que nas outras circunstâncias. Isso pode ser explicado pela escolha de tóxico mais potente, exposição mais prolongada e/ou ingestão de mais quantidade do agente toxicante, além de retardo, provocado pela própria vítima, no atendimento inicial.

EPIDEMIOLOGIA

As intoxicações agudas, nos Estados Unidos da América do Norte (EUA), são responsáveis por quase 5% dos atendimentos em serviços de urgência, 5 a 10% dos atendimentos de ambulância e 5 a 14% das internações de adultos em terapia intensiva.

Na 28ª publicação anual do relatório da *American Association of Poison Control Centers'* (AAPCC) *National Poison Data System* (NPDS) publicado em 2011 e que reúne os dados dos centros de informações toxicológicas dos EUA foram registrados 2.384.825 de exposição humana e 94.823 exposições de animais, referente a atendimentos no ano de 2010 (comparando com o ano anterior, verifica-se queda do número total). Do total de intoxicações atendidas, em 90% das vezes havia uma só substância envolvida, em torno de 6% (duas substâncias), 2% (três) e nos outros 2% mais de três compostos envolvidos. As quatro classes de substâncias mais frequentemente envolvidas em todas as exposições humanas registradas nessa publicação foram os analgésicos (11,5%), cosméticos e produtos de higiene pessoal (7,7%), substâncias usados em limpeza doméstica (7,2%) e sedativos, hipnóticos e antipsicóticos (6%) (*Brosntein AC, Spyker DA, Cantilena LR et al.*, 2011).

No Brasil, o banco de dados do **Sistema de Informações Tóxico-Farmacológicas** (SINITOX), no ano de 2009, registrou 100.391 casos humanos de exposição a agentes potencialmente tóxicos. Entre os principais agentes, os medicamentos são os responsáveis pela maioria dos casos (26.540). Em seguida, estão os venenos animais (20.028), produtos domissanitários (10.675), pesticidas (8.016), drogas de abuso (6.937) e produtos químicos industriais (5.132), entre outros. Dos 100.391 casos registrados, 404 evoluíram para óbito. As três principais circunstâncias relacionadas a óbito foram: suicídio (244 casos), abuso (43) e ocupacionais (10). As cinco classes mais associadas a óbito foram pesticidas (170), medicamentos (71), drogas de abuso (61), produtos químicos industriais (15) e toxinas animais (12). Dos óbitos, 69% eram do sexo masculino e a taxa de letalidade total foi de 0,4%. Esse levantamento reflete parte dos casos de intoxicação ocorridos no Brasil e, em relação à letalidade, é menos expressivo ainda, pois não foram computados os óbitos ocorridos antes de receberem cuidados médicos e de causa não esclarecida. Além disso, a intervenção médica precoce e eficaz em situações de ameaça à vida, tais como intoxicação por cianeto, hipoglicemiantes, anticolinesterásicos, barbitúricos, antidepressivos e monóxido de carbono, contribui para diminuir a taxa de letalidade. O suicídio representou cerca de 60,40% dos 404 óbitos registrados em 2009, pelo Sinitox, o que corrobora a hipótese de que pacientes com tentativa de autoextermínio têm mais probabilidade de tratar-se de um caso grave.

A maioria dos óbitos secundários à intoxicação pode ser relacionada aos 11 grupos citados na Quadro 1.1.

Quadro 1.1 Os onze grupos de substâncias tóxicas mais comumente relacionados a óbitos

Antidepressivos tricíclicos	Toxinas animais
Analgésicos	Gases
Sedativos / Hipnóticos	Praguicidas
Drogas de Abuso	Substâncias corrosivas
Medicações cardiovasculares	Simpaticomiméticos
Anticonvulsivantes	

Apesar da maioria dos óbitos estar relacionada à exposição a esses agentes listados, a resposta à exposição a uma substância é individual e podem-se constatar manifestações variadas, em pacientes diferentes, mas expostos a uma mesma substância.

Por outro lado, várias substâncias com baixa toxicidade (exceto quando ingeridas em grande quantidade) são causa frequente de atendimento de emergência, mostradas no Quadro 1.2.

Os erros de administração de medicamentos (dentro e fora de instituições de saúde) também têm contribuído para o aumento do número de intoxicações em nosso meio. Em ambientes de atendimento de urgência (pré-hospitalar ou sala de emergência), pode haver mais de uma vítima sendo atendida simultaneamente, com a presença de familiares e socorristas formando um cenário que favorece o erro. Por isso, a equipe deve ter redobrado cuidado na identificação das drogas (concentração, interações, via de administração ou associação das mesmas) e suas diluições e no tempo de infusão, para evitar iatrogenias que podem ser mais graves que o próprio quadro inicial apresentado pelo paciente.

Quadro 1.2 Lista de substâncias com baixa toxicidade -- exceto quando ingeridas em grande quantidade

Adoçantes artificiais (ciclamato, aspartame, acesulfame, sacarina, sucralose)	Cremes para as mãos
Antiácidos	Desodorantes – depende da composição e concentração dos constituintes
Antibióticos orais ou tópicos	Detergentes para lavagem de louças e talheres exceto os de máquinas
Antiperspirantes	Giz escolar
Borracha escolar	Graxa lubrificante
Carvão – madeiras tratadas podem apresentar carvão tóxico	Laxantes
Cigarro (menos de um)	Lubrificantes – exceto desengraxantes e removedores de ferrugem
Cinzas de madeira – madeiras tratadas podem apresentar fumaça e cinzas tóxicas	Óleo mineral
Cola super *bonder*	Peróxido de hidrogênio com concentração abaixo de 3%
Comida para cachorro	Pilha de rádio
Comida para gato	*Shampoos* – exceto se tiver lindane ou outros inseticidas na fórmula
Contraceptivo oral	Sílica
Corticoide	Tinta à base de água
Cosméticos de crianças	Tinta látex
Crayon	Vela de parafina

Adaptado de Mofenson, HC *et al*, 1998.

No paciente potencialmente intoxicado, com alteração do nível de consciência, as intervenções que acarretam mais consequências e que são mais controversas ocorrem durante os primeiros cinco minutos de atendimento.

Neste capítulo serão abordadas, com enfoque prático, as bases para o atendimento a uma vítima de intoxicação aguda.

PRIMEIRO ATENDIMENTO

Nunca é demais afirmar que a abordagem inicial do paciente intoxicado grave é decisiva na definição do prognóstico do paciente. O mais importante nessa fase é o suporte avançado de vida. Por exemplo: é muito comum que vômitos ou próteses dentárias obstruam as vias aéreas de pacientes e se não removidas rapidamente podem agravar o quadro clínico e, eventualmente, custar a vida da vítima.

Concomitantemente à implementação do suporte avançado à vida, se possível, outro membro da equipe assistencial deve abordar acompanhantes ou socorristas colhendo história que possa direcionar o tratamento específico daquele paciente.

Em pacientes com rebaixamento do nível de consciência, a principal causa da obstrução das vias aéreas é o deslocamento posterior da língua e de tecidos moles.

Uma das principais complicações e causa de prolongamento de internação em terapia intensiva e, inclusive, óbito é a aspiração de conteúdo gástrico pelos pacientes intoxicados, que apresentam rebaixamento do nível de consciência. Sendo assim, toda vítima de intoxicação em coma (escala de Coma de Glasgow igual ou inferior a 8) deve ser intubada para proteção de vias aéreas.

A permeabilidade de vias aéreas é conseguida com uma série de manobras simples, que não exigem equipamentos especiais e são bastante eficazes. Em pacientes com rebaixamento do nível de consciência, a principal causa da obstrução das vias aéreas é o deslocamento posterior da língua e de tecidos moles. A fim de promover a desobstrução das vias aéreas, a cavidade oral deve ser inspecionada e os corpos estranhos (restos alimentares ou de comprimidos e secreção gástrica regurgitada) removidos. Os corpos estranhos detectados devem ser removidos manualmente e promovido o deslocamento anterior da mandíbula por meio de duas técnicas conhecidas:

1. o médico posicionado ao lado da vítima utiliza o polegar e o indicador como uma pinça segurando a mandíbula da vítima e tracionando para cima e para frente.
2. o médico posicionado posteriormente à região cefálica da vítima eleva o ângulo da mandíbula bilateralmente com os indicadores e faz a abertura da cavidade oral com os polegares (Figuras 1.3 e 1.4).

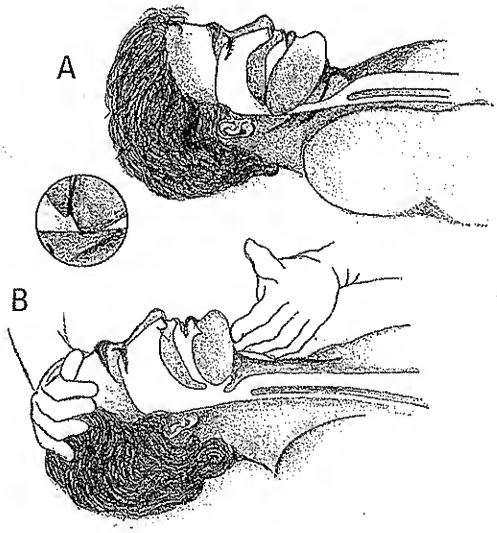


Figura 1.3 A – Obstrução das vias aéreas superiores devido a queda da base da língua em um paciente comatoso. B – Manobra de *Chin-lift*. Desobstrução das vias aéreas superiores através da elevação da mandíbula.

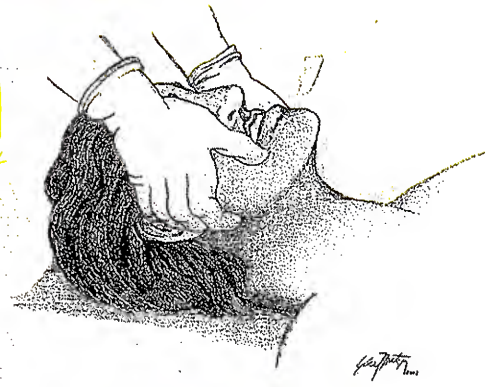


Figura 1.4 Manobra de *Jaw Thrust*. O médico posicionado posteriormente à região cefálica da vítima eleva o ângulo da mandíbula bilateralmente com os indicadores e faz a abertura da cavidade oral com os polegares.

Com essa manobra, a língua e os demais tecidos são tracionados anteriormente aliviando a obstrução do ádito laríngeo. Se houver suspeita de trauma associado à intoxicação, esse paciente deverá permanecer com imobilização da coluna cervical até que seja descartada com base em radiografia em duas incidências e tomografia.

Pacientes que não possam atender a comando verbal simples ou que apresentem taquipneia, com frequência respiratória acima de 35 irpm devem ser intubados, independentemente da pO_2 ou de dados obtidos pela oximetria de pulso. Quando necessário, isso deve ser efetuado o mais precocemente possível, pois, além de permitir uma via aérea permeável com segurança (via aérea definitiva), também evita a aspiração maciça de conteúdo gástrico (uma das complicações mais temidas das intoxicações exógenas). Em casos especiais em que não exista pessoal ou material para efetuar intubação endotraqual, uma cânula orofaríngea pode ser posicionada temporariamente até que seja conseguido o procedimento (Figura 1.5). Nos pacientes comatosos só se deve inserir sonda naso ou orogástrica após intubação endotraqueal, pois de outra forma podem-se precipitar vômito e aspiração de conteúdo gástrico. Ao contrário do que é habitualmente dito, a sondagem gástrica não reduz o risco de aspiração de conteúdo gástrico, pelo contrário, pode ser a sua causa em pacientes comatosos.

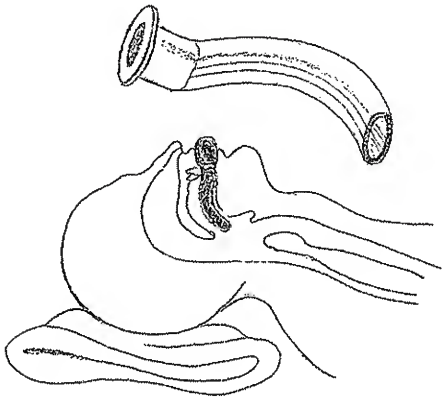


Figura 1.5 Uso da cânula orofaríngea (cânula de Guedel) em paciente comatoso para manter a permeabilidade das vias aéreas.

Nos casos em que estiver indicada a intubação endotraqueal, pode-se optar pela técnica naso ou orotraqueal. Antes da decisão de se iniciar o procedimento da intubação, todo o material necessário deve estar disponível e testado: bolsa-valva autoinflável, tubos endotraqueais, fio-guia, laringoscópio e lâminas, aspirador, sonda para aspiração, fonte de oxigênio, monitor cardíaco, oxímetro de pulso e seringa. Mulheres geralmente são intubadas com tubo número 7 ou 8 e os homens tubo 8 ou 8,5, mas em situação de emergência a escolha pode recair sobre o 7,5, com o qual se conseguirá ventilar o paciente até que possa ser trocado, em procedimento eletivo (Figura 1.6).

O paciente deve ser pré-oxigenado por meio da bolsa-valva-máscara antes da tentativa de intubação, por alguns minutos para que tolere alguns segundos em apneia. Cada tentativa de intubação deve demorar no máximo 20 a 30 segundos (Figura 1.7).

Na intubação nasotraqueal, o paciente deve estar respirando. Não é necessário o uso de bloqueador neuromuscular e a permanência do tubo é mais bem tolerada. Na intubação orotraqueal (Figura 1.7), técnica mais difundida em nosso meio, se o paciente não estiver completamente relaxado, são necessárias sedação e curarização. Deve-se optar por drogas com início de ação rápida e meia-vida curta (intubação de sequência rápida). A sedação e analgesia podem ser feitas com midazolam (0,1 mg/kg) ou etomidato (0,2 a 0,3 mg/kg) e fentanil (2 a 5 mcg/kg). Para curarização pode ser usada a succinilcolina (1 a 1,5 mg/kg), vecurônio (0,01 a 0,05 mg/kg), pancurônio (0,01 a 0,05 mg/kg), rocurônio (0,5 a 1 mg/kg), o atracurium (0,5 mg/kg) ou outro bloqueador neuromuscular. O bloqueador neuromuscular mais comum em nosso meio é a succinilcolina, por via intravenosa. Essa droga pode induzir bradicardia, que pode ser prevenida com uso de atropina em crianças e em intoxicados por digital (ver Quadro 1.3).

Na intoxicação por anticolinesterásicos, a meia-vida da succinilcolina estará aumentada, pois esta sofre metabolização pela pseudoacetilcolinesterase, que está bloqueada nesse caso. Deve ser evitada também nos casos em que o paciente esteja evoluindo com hipercalemia, que ocorre, por exemplo, na intoxicação aguda por digital.

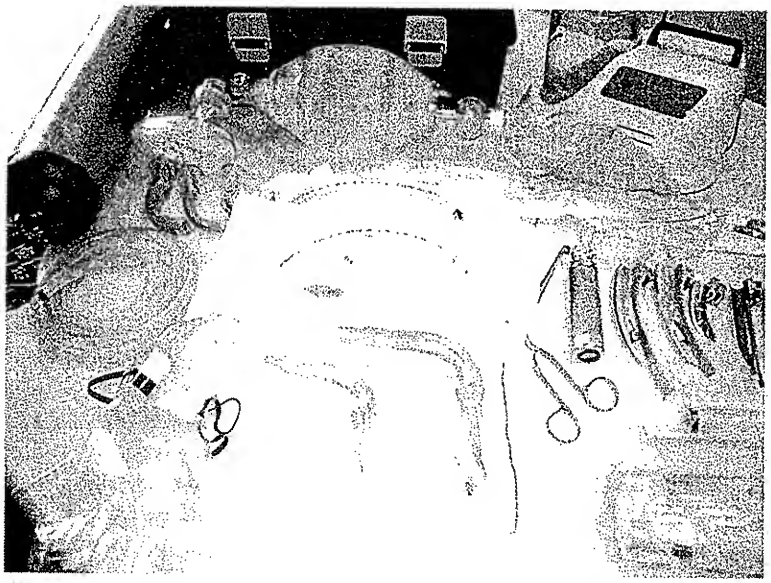


Figura 1.6 Material para abordagem de vias aéreas.

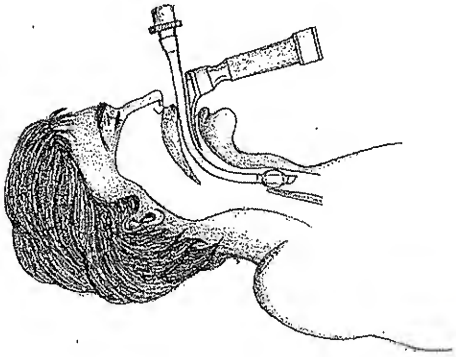


Figura 1.7 Intubação orotraqueal para proteção das vias aéreas superiores em paciente comatoso (observar balonete insuflado).

Quadro 1.3 Drogas usadas na intubação com sequência rápida

Droga	Dose
Midazolam	0,1 mg/kg
Etomidato	0,2 a 0,3 mg/kg
Fentanyl	2 a 5 mcg/kg
Succinilcolina	1 a 2 mg/kg
Rocurônio	0,5 a 1 mg/kg
Pancurônio	0,01 a 0,05 mg/kg
Atracurium	(0,5 mg/kg)
Vecurônio	0,01 a 0,05 mg/kg

Conseguida e assegurada a permeabilidade das vias aéreas, deve-se observar a entrada adequada de ar nos pulmões, realizando a inspeção do tórax do paciente e ausculta da região epigástrica e torácica, para confirmar o posicionamento adequado do tubo. Caso haja boa entrada de ar deve ser fornecido O_2 suplementar na concentração necessária e suficiente para manter a saturação arterial de oxi-hemoglobina igual ou superior a 94% – saturação recomendada pelas diretrizes da *American Heart Association* (AHA) 2010.

Todos os pacientes críticos devem ser considerados potencialmente hipoxêmicos, caso não esteja disponível equipamento apropriado para medir a saturação da oxi-hemoglobina. Sempre que possível, um oxímetro de pulso deve ser conectado ao paciente para monitorização contínua da oximetria. Pacientes com $pAO_2 < 60$ mmHg ou com saturação de oxi-hemoglobina < 90% devem também ser intubados e colocados sob ventilação mecânica. Caso a ventilação não se mostre adequada, deve-se iniciar ventilação com pressão positiva, também com a maior concentração possível de O_2, idealmente FIO_2 a 100%, para em seguida avaliar qual a fração inspirada de oxigênio necessária para atingir a meta estabelecida. Durante a ventilação por pressão positiva, deve ser também verificada a ventilação em ambos os hemitóraces, por meio de inspeção e ausculta. Radiografia de tórax deve ser providenciada para

confirmar a posição adequada da prótese de via aérea e procurar possíveis complicações pulmonares da intoxicação.

As diretrizes da AHA 2010 em caso de reanimação cardiopulmonar recomendam alteração na sequência de procedimentos de suporte básico de vida de A-B-C (via aérea, respiração, compressões torácicas) para C-A-B (compressões torácicas, via aérea e respiração) em adultos e crianças.

Os principais agentes causadores de insuficiência respiratória são: barbitúricos, carbamazepina, antidepressivos tricíclicos, etanol, opioides, anticolinesterásicos, substâncias cáusticas e as toxinas botulínica, escorpiônica, elapídica e crotálica. Os benzodiazepínicos em baixas doses não levam à depressão respiratória quando a via de administração é a oral, mas podem provocá-la se associados a outros depressores do sistema nervoso central (SNC) (Quadro 1.4).

Quadro 1.4 Condições clínicas que podem levar à intubação traqueal

Condições clínicas e xenobióticos que podem levar à intubação traqueal	
Depressão do SNC	Barbitúricos, opioides e etanol
Edema de glote	Soro heterólogo, toxinas animais, ingestão de corrosivos e inalação de vapores irritantes
Edema pulmonar	Opioides
Acidente vascular cerebral	Cocaína e anfetaminas
Convulsões	Cocaína, metilxantinas e isoniazida
Aspiração de conteúdo gástrico	Hidrocarbonetos
Retenção de CO_2	Depressor do SNC, botulismo
Broncorreia	Carbamato e organofosforado

As vítimas de acidente cáustico podem apresentar dificuldade aumentada para a abordagem de vias aéreas, devido ao edema dos tecidos. Sendo assim, deve-se ter em mão um tubo traqueal de menor calibre e material para se fazer cricotireoidostomia se não for possível a intubação endotraqueal. Em situações de emergência, principalmente em ambiente pré-hospitalar, pode-se optar pela cricotireoidostomia por agulha. Introduz-se jelco 14 na traqueia através da membrana cricotireoidea (Figura 1.8). Essa técnica possibilita a oxigenação do paciente por até 40 minutos – tempo que deve ser utilizado para se obter uma via aérea definitiva, pois ocorre retenção de CO_2 devido ao pequeno diâmetro da agulha.

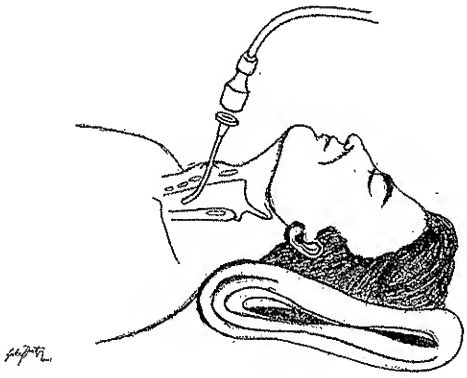


Figura 1.8 Cricotireoidostomia com agulha.

Prosseguindo na avaliação primária do paciente, a circulação deverá receber atenção. Frequência cardíaca e pressão arterial devem ser mensuradas e assim que possível o paciente deve ser conectado a um monitor para observação do ritmo cardíaco.

Alterações do ritmo cardíaco devem ser tratadas somente se forem causa de instabilidade hemodinâmica ou se prenunciarem arritmias que ameacem a vida. Os pacientes com arritmias devem ter assegurados boa oxigenação, débito cardíaco apropriado, bem como a correção dos distúrbios ácido-básicos e hidroeletrolíticos.

Bradicardia pode denotar algumas vezes intoxicações específicas e o tratamento deve ser iniciado somente se houver hipotensão decorrente de bradicardia extrema. Quando necessário, drogas de efeito beta-agonista ou atropina devem ser utilizadas para a correção da bradicardia. Os marca-passos (transcutâneo ou transvenoso) estão indicados na bradicardia grave e boqueio atrioventricular (BAV) que não respondam às medidas farmacológicas. As drogas que mais comumente causam bradicardia ou BAV são: carbamatos, fosforados, digitais, propranolol, quinidina, bloqueador de canal de cálcio e opioides.

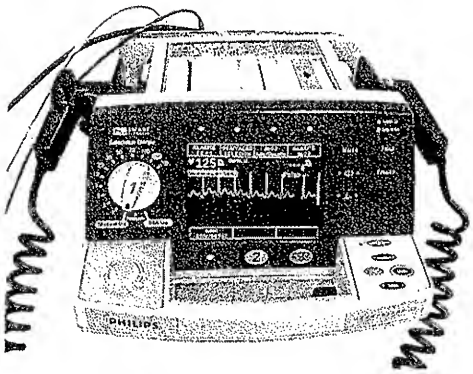


Figura 1.9 Desfibrilador.

Taquicardia, na maioria das vezes, reflete mecanismos compensatórios simpáticos mediados, secundários a baixo débito cardíaco ou hipoxemia. O tratamento consiste na identificação e correção do problema específico. Em casos de intoxicações específicas a redução da frequência cardíaca pode ser conseguida farmacologicamente, mas isso deve ser sempre considerado como exceção. Os benzodiazepínicos são efetivos no controle da taquicardia causada por algumas drogas, tais como os simpaticomiméticos, e devem ser considerados de primeira linha. As intoxicações que se manifestam por taquicardia são: anfetaminas, atropina e derivados, cocaína, fenotiazinas, plantas beladonadas, antidepressivos tricíclicos, teofilina, agentes causadores de hipóxia tecidual, alguns cogumelos e hormônio tireoidiano. Apesar de a primeira manifestação ser a taquicardia, nessas intoxicações a bradicardia pode ser um achado na fase mais avançada do quadro, inclusive relacionada a pior prognóstico (Quadro 1.5).

Quadro 1.5 Agentes relacionados a distúrbios de ritmo cardíaco

Distúrbios de condução	Alargamento do QRS
Digoxina	Cloroquina
Lítio	Antidepressivos tricíclicos
Antagonistas de Ca	Distúrbios de ritmo
Arsênico	β-bloqueadores
Haloperidol	Bloqueadores de canais de cálcio
Tioridazina	Cocaína
Sotalol	

Considerando que a fibrilação ventricular (FV) é a causa mais frequente de parada cardiorrespiratória em adultos, a equipe da sala de emergência deve estar preparada para reconhecer e tratá-la de acordo com os protocolos estabelecidos. A FV ou taquicardia ventricular estão relacionadas, mais frequentemente, às intoxicações por anfetaminas, cocaína, digitais, teofilina e antidepressivos tricíclicos.

A hipotensão arterial é achado frequente em vítimas de intoxicação e pode ser secundário à exposição a vários agentes comuns em nosso meio (Quadro 1.6).

Quadro 1.6 Intoxicações frequentemente relacionadas à hipotensão arterial

Intoxicações frequentemente relacionadas à hipotensão arterial
Antagonistas alfa-adrenérgicos
Antidepressivos tricíclicos
Arsênio
Betabloqueadores
Bloqueadores de canal de cálcio
Digoxina
Fenobarbital
Opioides
Sulfato ferroso

Pacientes admitidos hipotensos devem ter puncionados dois acessos vasculares e iniciada (exceto para pacientes claramente hipervolêmicos) infusão rápida de solução cristaloide (soro fisiológico). Todo choque na sala de emergência deve ser considerado como hipovolêmico, pois na maioria das vezes esses pacientes manifestam vômitos e sudorese profusa, reduzindo assim o volume intravascular. Em adultos devem ser infundidos rapidamente 1 a 2 litros de solução cristaloide. Em crianças podem ser administrados 10 a 20 mL/kg). Se não houver reversão da hipotensão, deve ser puncionada veia central para mensuração de pressão venosa central. Nesse momento deve ser passada sonda vesical de demora (SVD) para monitorização do débito urinário, a fim de se ter uma estimativa grosseira da perfusão tissular.

Existem algumas drogas que podem ser usadas no paciente intoxicado, pelos agentes citados a seguir, com hipotensão arterial refratária às medidas usuais:

- **bloqueador de canal de cálcio:** gluconato de cálcio.
- **antidepressivos tricíclicos:** bicarbonato de sódio.
- **beta-bloqueadores:** glucagon e/ou terapia glicoinsulínica.

A hipertensão arterial provocada por intoxicação geralmente tem curta duração e só raramente deve ser abordada farmacologicamente. Caso se decida pelo uso de anti-hipertensivo, a escolha deve recair sobre droga titulável de meia-vida curta tal como o nitroprussiato de sódio. Os beta-bloqueadores não seletivos, como o propranolol, estão contraindicados na superdosagem por drogas simpaticomiméticas, pois o bloqueio beta-adrenérgico levará à predominância do efeito alfa-adrenérgico com agravamento da hipertensão. Os agentes relacionados à hipertensão arterial são: anfetaminas, cocaína, efedrina, cafeína, maconha, anticolinesterásicos, anti-histamínicos, atropina e derivados, antidepressivos tricíclicos, etc.

O coma é a última fase de um *continuum* que vai desde a sonolência até a ausência de resposta verbal, ocular e motora e esse quadro é muito frequente nas intoxicações agudas. O paciente em coma encontra-se indefeso e inteiramente nas mãos da equipe de saúde. Cuidados especiais devem ser tomados em relação à hidratação, mudança de decúbito, higienização e monitoração de todas as funções vitais do paciente.

O paciente comatoso deve ter sua glicemia capilar mensurada à admissão por tratar-se de causa reversível e potencialmente fatal se não tratada em tempo hábil. Uma vez detectada hipoglicemia, administrar glicose em *bolus*, sem diluição, na dose de 60 mL de solução a 50% e 0,5 a 1 mg/kg para crianças. A administração de tiamina (vitamina B1) deve preceder a de glicose, sob pena de precipitar a encefalopatia de *Wernicke*, na dose mínima de 200 mg, por via intravenosa. Há muitas controvérsias em relação a essa dose, variando de 100 a 500 mg em *bolus* (*Schabelman E, Kuo D, 2012 e Manzanares W, Hardy G, 2011*). Não está preconizada a administração rotineira de tiamina em crianças.

Exceto nos casos sabidamente de baixa toxicidade, os pacientes à admissão devem ser monitorados pelo menos por oximetria de pulso, traçado eletrocardiográfico e pressão arterial não invasiva.

Em nosso meio, não se justifica a administração de naloxona a todo paciente comatoso, a menos que exista história ou evidência clínica de intoxicação por opioides (a tríade clássica é composta de: depressão do sistema nervoso central, depressão respiratória e miose).

As convulsões frequentes devem ser preferencialmente tratadas com benzodiazepínicos (0,2 mg/kg à velocidade de 5 mg/min), por via intravenosa. Em caso de relato de um único episódio de convulsão, que já cessou, não há indicação de administração de benzodiazepínicos (Quadro 1.7).

Quadro 1.7 Agentes causadores de convulsões

Antidepressivos tricíclicos
Cocaína
Hipoglicemiantes orais
Insulina
Isoniazida
Lítio
Metilxantinas
Monóxido de carbono
Opioides
Organoclorados

Pacientes com diagnóstico ou suspeita (que não possa ser descartada) de meningite devem receber antibióticos o mais precocemente possível.

A hipertermia pode ocorrer em algumas intoxicações tais como: anfetaminas, cocaína, atropina, lítio, neurolépticos, antidepressivos tricíclicos, salicilatos, hormônio tireoidiano, vegetais beladonados, anti-histamínicos, associação de inidores de MAO e meperidina, fluoxetina (p. ex.) e em outras situações tais como síndrome neuroléptica maligna, síndrome de abstinência ao álcool ou de sedativo-hipnóticos. Na temperatura corpórea superior a 41° C ocorre desnaturação de enzimas, comprometimento da função

mitocondrial, desestabilização de membranas celulares e as vias metabólicas dependentes de oxigênio são interrompidas. Trata-se de quadro potencialmente grave, podendo levar a: rabdomiólise, insuficiência cardíaca, arritmias, edema cerebral, hipotensão, insuficiência renal aguda, hemorragia digestiva e insuficiência hepática aguda. Seu tratamento visa a baixar a temperatura rapidamente: resfriamento da pele até 39° C, com compressas frias, banho gelado (temperatura de 22° C), compressa de gelo em região axilar e da virilha, lavagem gástrica com soro fisiológico gelado, lavagem peritoneal com soro fisiológico frio, curarização e benzodiazepínicos. No caso de síndrome neuroléptica maligna, usar dantrolene e bromocriptina.

Agitação psicomotora deve ser considerada, a princípio, como sendo secundária a hipóxia e hipoglicemia e tratadas imediatamente, se for o caso. Na medida do possível, evitar a sedação do paciente, mas, se não for possível, fazê-lo com droga de ação curta e que tenha, preferencialmente, antídoto específico.

Após terem sido identificadas e tratadas todas as síndromes ameaçadoras à vida, deverá ser realizado exame físico pormenorizado bem como anamnese cuidadosa com familiares ou outras pessoas que possam prestar qualquer tipo de informações pertinentes ao paciente.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

ANAMNESE

Observa-se, em algumas equipes de urgência, desprezo pela coleta da história e circunstância que levou à intoxicação. Trata-se de oportunidade única para se conseguir identificar a causa do quadro clínico. É nesse momento que as informações estão mais frescas na memória dos pacientes e mesmo dos acompanhantes e, também, menos censuradas, fornecendo detalhes vitais para esclarecimento do estado. A entrevista deve ser detalhada com o paciente, acompanhantes e/ou socorristas e muitas vezes a redundância e insistência devem ser usadas. Se o paciente está em condição de falar, é dele que se devem colher os dados iniciais, que depois serão checados com os acompanhantes, principalmente se se tratar de tentativa de suicídio (a história pode ser deliberadamente falseada pelo paciente – em cerca da metade dos casos de tentativa de autoextermínio, a informação do nome do tóxico ou a quantidade usada fornecida pelo paciente não corresponde à realidade). Se essas fontes se mostrarem insuficientes, localizar telefone do domicílio ou trabalho do paciente para que se consigam detalhes sobre seus hábitos e do que ocorreu antes da admissão no hospital. O momento da entrevista inicial é mais importante, na maioria das vezes, que a própria abordagem laboratorial para a condução do caso.

A instalação dos vários quadros de intoxicação é abrupta, na maioria das vezes. Geralmente há um marco que delimita o início dos sinais e sintomas: ingestão de algum produto, contato com substâncias desconhecidas, dedetização da casa, picadas de animais, discussão com familiares e início recente de uso de medicamentos, por exemplo.

Algumas informações como: profissão do paciente, ambiente de trabalho, atividades domésticas uso de medicamentos pelo paciente e/ou pessoas que residam no mesmo domicílio, uso de raticidas ou inseticidas recentemente, hábitos (dependência química, uso de descongestionantes nasais, uso de anorexígenos), passado de atopia, doenças prévias (cardíaca, pulmonar, psiquiátrica, neurológica, hepática, renal ou hematológica) e passado de tentativa de suicídio são muito úteis e podem nortear o tratamento específico.

EXAME FÍSICO

O exame físico sumário (avaliando padrão respiratório, nível de consciência, níveis pressóricos, escoriações e outras evidências de trauma, sinais sugestivos de distúrbio de coagulação) deve ser feito imediatamente à admissão do paciente. Após a estabilização deste, deve ser feito exame físico minucioso buscando alterações que levem à suspeição de algum quadro específico.

Atenção especial deve ser dada aos odores exalados pelo paciente: solventes (hidrocarbonetos), alho (arsênio, fosforado), acetona (acetona, álcool isopropílico, cetoacidose metabólica), álcool (etanol), amônia (amônia ou uremia), água sanitária

(hipoclorito de sódio), creolina (cresol), ovo podre (sulfeto de hidrogênio e outros compostos com enxofre) e amêndoas amargas (cianeto). Os odores auxiliam no diagnóstico diferencial, no entanto, na ausência deles não se está autorizado a descartá-los. Muitas vezes os vômitos ou o odor do ambiente podem mascarar o cheiro do agente tóxico.

O exame da pele pode fornecer algumas pistas para se chegar ao agente causador de intoxicação: bolhas (coma barbitúrico), petéquias e equimoses (distúrbios de coagulação que podem ser causados por toxinas de serpentes e cumarínicos), cor vermelha (monóxido de carbono e cianeto), cianose (hipóxia, monóxido de carbono e drogas indutoras de metemoglobinemia), pele seca e vermelha (derivados de atropina), icterícia (paracetamol, alguns cogumelos, naftaleno, etc.).

Além disso, fasciculações musculares (anticolinesterásicos), temperatura corporal (hipo ou hipertermia) e queimaduras químicas em cavidade oral (ingestão de agentes cáusticos) são achados que indicam determinadas substâncias causadoras de intoxicação.

No paciente comatoso, ainda sem diagnóstico etiológico, mas com suspeita de intoxicação aguda, o exame neurológico deve ser iniciado após a estabilização e exame físico geral do paciente. É de grande importância para o diagnóstico diferencial e não deve ser substituído por tomografia e exames laboratoriais, que são complementares. O nível de consciência deve ser avaliado à admissão e a seguir em intervalos regulares, dependendo da gravidade da intoxicação. Para tal, avalia-se a resposta verbal, motora e abertura ocular – Escala de Coma de Glasgow, que é utilizada, originalmente, para trauma, mas que apesar de algumas limitações pode-se usá-la em pacientes com depressão do sistema nervoso central causada por intoxicações. Além do nível de consciência, a avaliação de pupilas, fundo de olho, movimentos oculares, força e tônus muscular é muito útil no acompanhamento da vítima de envenenamento (Quadro 1.8).

A seguir serão listados os sinais clínicos a serem observados no exame físico que sugerem especificamente algumas intoxicações (Quadro 1.9).

Quadro 1.8 Escala de Coma de Glasgow (ECG)

Parâmetro	Resposta Observada	Escore
Abertura ocular	Espontânea	4
	Estímulos verbais	3
	Estímulos dolorosos	2
	Ausente	1
Melhor resposta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons inteligíveis	2
	Ausente	1
Melhor resposta motora	Obedece comandos verbais	6
	Localiza estímulos	5
	Retirada inespecífica	4
	Padrão flexor	3
	Padrão extensor	2
	Ausente	1

EXAMES COMPLEMENTARES

Na maioria dos pacientes atendidos em pronto-atendimentos com diagnóstico de intoxicação, não são necessários exames complementares. Estes são definidos pelo quadro clínico e história do paciente. Não há cesta básica previamente estabelecida. Sempre avaliar a relação custo-benefício dos exames laboratoriais e se eles podem modificar a condução do caso.

Os exames mais comuns que podem fazer parte da avaliação laboratorial de um paciente aguda e gravemente intoxicado são: gasometria arterial (avaliação da função respiratória, detecção de distúrbio ácido-básico e cálculo do *anion-gap*), glicemia (algumas drogas podem levar à hipoglicemia que, se não detectada a tempo, poderá causar danos irreversíveis), ionograma (alterações eletrolíticas podem ser fatores complicadores e, também, cálculo do *anion-gap*), coagulograma (em nosso meio é muito comum a hepatopatia alcoólica e também a ingestão de raticidas à base de cumarinas que alteram a atividade de protrombina), função renal (deve ser avaliada já que parte das substâncias é de excreção renal e outras determinam lesões nos rins), urinálise (controle de pH urinário, mioglobinúria e hematúria).

Quadro 1.9 Manifestações clínicas *versus* agente tóxico

Bradicardia	Anticolinesterásicos, digital, beta-bloqueadores
Miose	Anticolinesterásicos, opioides, barbitúricos, fenotiazinas, alcool
Midríase	Simpaticomiméticos, cocaína, anticolinérgicos, vegetais beladonados
Nistagmo	Carbamazepina, fenitoína
Hipertermia	Neurolépticos, cocaína, anticolinérgicos, salicilatos
Hipotermia	Etanol, barbitúrico, opiídes
Agitação psicomotora, alucinações	Anticolinérgicos, cocaína, LSD, antidepressivos tricíclicos, etanol, carbamazepina
Sinais extrapiramidais	Neurolépticos, antidepressivos tricíclicos
Taquicardia	Antidepressivos tricíclicos, simpaticomiméticos, cocaína, cafeína
Fasciculações musculares	Anticolinesterásicos
Síndrome de abstinência	Etanol, opioides, nitratos, clonidina, sedativo-hipnóticos
Convulsões	Organoclorados, estricnina, cocaína
Cianose	Drogas depressoras respiratórias, drogas metemoglobinizantes (sulfona, nitritos)
Pele de coloração rosea	Monóxido de carbono, cianeto
Queimaduras de mucosa oral ou pele	Substâncias cáusticas (bases, ácidos)

A dosagem de lactato pode ser útil, mostrando-se baixo (inferior a 5 mEq/L) na intoxicação por metanol e salicilato e alto quando associado a choque.

A punção lombar é útil para descartar a possibilidade de infecção do sistema nervoso central que, eventualmente, pode ser confundida com quadro de intoxicação (impregnação neuroléptica ou síndrome neuroléptica maligna).

Um teste simples e rápido que pode ser realizado prontamente e contribuir para definição da gravidade é a medida do potencial hidrogeniônico (pH) da substância corrosiva ingerida, por meio de *fita indicadora de pH*. Os extremos (pH < 2 – ácido forte ou pH > 12 – base forte) são relacionados a casos mais graves. Ácidos ou bases fortes podem provocar extenso dano tecidual.

Vários métodos podem ser usados para identificar/quantificar substâncias em material biológico: cromatografia de camada delgada, cromatografia gasosa, cromatografia líquida, métodos colorimétricos, imunoensaios e imunocromatografia. Exceto os testes rápidos (imunocromatográficos, fluorescência da luz polarizada e quimioluminescência) que podem ser realizados em minutos após a coleta e preparação da amostra, esses exames, muitas vezes, são demorados (duas a seis horas ou muito mais quando se trata de material biológico complexo) e orientam o uso do antídoto específico (Figuras 1.10 e 1.11).

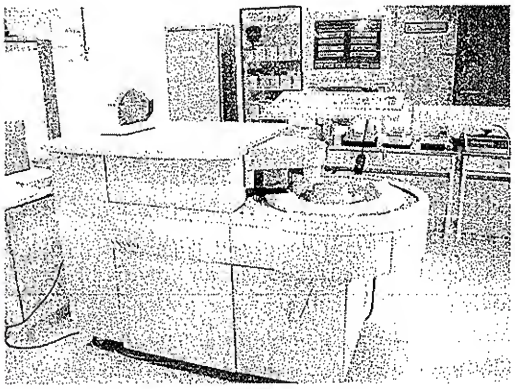


Figura 1.10 Analisador Axsym.

As dosagens de substâncias no sangue, urina ou lavado gástrico podem ser úteis no diagnóstico e raramente na determinação de prognóstico do paciente. No entanto, na maioria das vezes os testes não estão disponíveis em tempo hábil para condução do caso na urgência. Vários toxicantes não são dosados rotineiramente nos laboratórios de hospitais. Os exames toxicológicos de varredura negativos não são suficientes para descar-

tar a possibilidade de intoxicação, uma vez que, dependendo do fabricante do *kit*, contemplam só algumas substâncias, às vezes com baixa sensibilidade ou pouca especificidade. Além disso, é importante ressaltar que muitas dosagens de agentes tóxicos não têm sempre correlação com a gravidade do quadro do paciente. Erros laboratoriais com as políticas de qualidade e segurança são cada vez menos frequentes, mas ainda acontecem (troca de material, erro de leitura, falha do equipamento e *kits* vencidos, p. ex.) e podem induzir o médico assistente a equívoco.

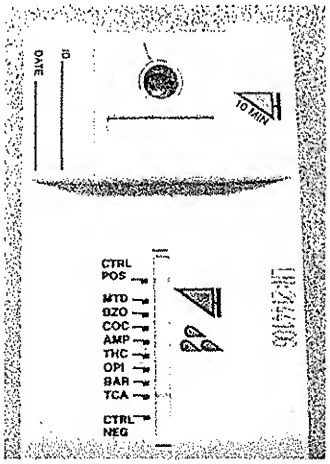


Figura 1.11 Teste imunocromatografia multi-drogas

O tratamento de uma vítima de intoxicação, na maioria das vezes, pode ser feito com sucesso em locais onde não se têm disponíveis exames toxicológicos. A condução do caso será baseada na história do paciente, exame físico e outros exames complementares.

Para alguns toxicantes, as dosagens do agente são necessárias para o manejo ótimo do paciente: paracetamol, fenobarbital, digoxina, lítio, ferro, monóxido de carbono e salicilatos, por exemplo. Nesses casos, os níveis séricos orientam em relação ao uso de antídotos ou definem gravidade e prognóstico.

O contato direto do médico solicitante com os técnicos do laboratório toxicológico discutindo o caso, fornecendo detalhes da história, do exame físico e definindo em conjunto qual o melhor espécime a ser coletado e a hierarquização dos exames a serem realizados geralmente diminui custo, tempo de resposta e torna mais assertiva a pesquisa laboratorial.

O eletrocardiograma pode detectar arritmias provocadas pelo agente tóxico e deve ser feito em todo paciente que ingeriu droga potencialmente cardiotóxica ou que esteja apresentando arritmias ou sinais e sintomas sugestivos de isquemia miocárdica.

O eletroencefalograma pode ser útil para: diferenciar coma orgânico do psicogênico; identificar *status epilepticus* que não se manifeste com movimentos musculares; e também é usado como um dos exames da bateria para se definir morte encefálica (sabendo-se que tem pouco valor na intoxicação por depressores de SNC, como, por exemplo, os barbitúricos).

A radiologia pode detectar substâncias radiopacas no trato digestivo, como, por exemplo: ferro, arsênio, chumbo, mercúrio e compostos iodados (Quadro 1.10).

Quadro 1.10 Substâncias radiopacas

Substâncias radiopacas
Sulfato ferroso
Fenotiazinas
Arsênico
Cálcio
Lítio
Chumbo
Potássio
Pacotes de cocaína

Os pacotes de drogas ingeridos propositalmente, estratagema usado por traficantes de drogas ilícitas ("*mulas*" – denominação dadas às pessoas que ingerem os pacotes de drogas, geralmente para tráfico internacional), podem ser vistos na radiografia simples de abdome, como também em imagem negativa no caso do uso de contraste. A tomografia computadorizada pode ser útil para avaliação de eficácia do tratamento nesses casos. A radiologia pode revelar alterações prévias à intoxicação e também acompanhamento de complicações tais com pneumonia de aspiração, edema agudo de pulmão, perfuração de vísceras, etc. A radiografia de coluna cervical, caso exista suspeita de trauma, deve ser feita de rotina. A tomografia também auxilia como um método de imagem

mais apurado, principalmente na procura de sinais sugestivos de acidente vascular cerebral, hipertensão intracraniana, traumatismo crânio-encefálico, tumores e abscessos (Figura 1.12).

A endoscopia digestiva alta é decisiva no diagnóstico do acidente cáustico, mostrando se ocorreu e qual a sua gravidade – orientando o tratamento e o prognóstico. Tem ainda função terapêutica quando é usado para retirada de baterias tipo botão que estejam encarceradas no esôfago, p.ex.

EXPOSIÇÃO E MEDIDAS DE DESCONTAMINAÇÃO

EXPOSIÇÃO CUTÂNEA

A pele, mesmo íntegra, é uma importante via de absorção para várias compostos. Muitas vezes essa via é responsável pelo agravamento de intoxicações depois de o paciente já estar no hospital. As roupas contaminadas devem ser retiradas o mais precocemente possível (preferencialmente no ambiente pré-hospitalar – com cuidado para não expor o paciente). Assim que o quadro clínico permitir, levar o paciente a uma sala de higienização onde os resíduos do toxicante serão retirados. Se for sólido, por escovação e posteriormente com uso de água corrente, exceto se a substância reagir com a água (p. ex.: ácido clorosulfônico, óxido de cálcio e tetracloreto de titânio). Se o paciente não estiver em condição de ser retirado da sala de emergência, deverá ser feita a remoção no próprio leito. Para substâncias oleosas, pode ser usado sabão para sua remoção. Em raras situações está indicada a tentativa de neutralização do agente, que pode ser feita no contato cutâneo com: ácido hidrofluorídrico e ácido oxálico (compressas embebidas em gluconato de cálcio), fenol (lavar com óleo mineral) e fósforo branco (colocar sulfato de cobre a 1% sobre a área de contato).

A equipe assistencial, para abordagem de paciente intoxicado por agente desconhecido ou sabidamente com absorção cutânea ou inalatória, deve usar equipamento de proteção individual adequado. A segurança da equipe é fundamental, caso contrário, podem-se ter novas vítimas e sem recursos para dar continuidade ao tratamento.

EXPOSIÇÃO OCULAR

Muitos compostos em contato com os olhos provocam lesões graves, especialmente nas córneas. Além disso, dependendo da substância pode haver absorção e repercussão sistêmica, apesar de não ser comum. As estruturas dos olhos mais vulneráveis são a conjuntiva e a córnea.

Imediatamente após a exposição, iniciar com a lavagem do olho acometido. A lavagem sempre deverá ser no sentido medial-lateral com a cabeça lateralizada para evitar o comprometimento do outro olho. Poderá ser usada água limpa ou soro fisiológico, por pelo menos 15 minutos.

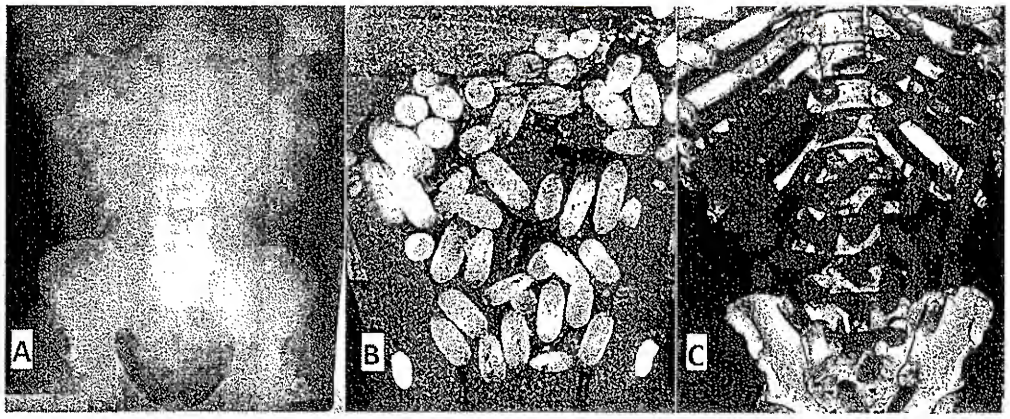


Figura 1.12 A- Radiografia simples de abdômen, mostrando várias cápsulas contendo cocaína no trato digestivo. B e C- Tomografia computadorizada de abdômen mostrando várias capsulas com cocaína no trato digestivo.

Deve ser continuada até que o pH (se for possível a medição) do fluido ocular esteja entre seis e oito nos casos de exposição a ácidos ou bases (Figura 1.13).

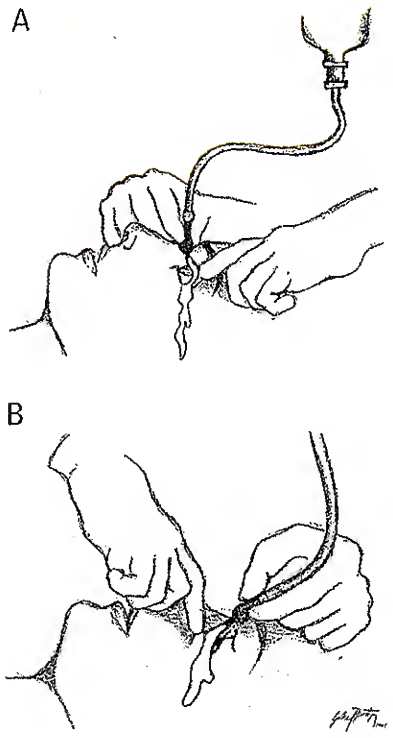


Figura 1.13 A – Eversão da pálpebra. B – Descontaminação ocular com soro fisiológico.

Não devem ser usados colírio ou substâncias neutralizantes, devido ao risco de aumentar a gravidade da lesão. Todo paciente que sofreu esse tipo de acidente deverá passar por avaliação oftalmológica o mais rapidamente possível, mas não antes da lavagem exaustiva com soro fisiológico.

EXPOSIÇÃO INALATÓRIA

A exposição inalatória tem mais importância em países mais frios onde se usam sistemas de calefação e garagens hermeticamente fechadas em subsolos – ambientes propícios para inalação de monóxido de carbono ou outros gases. No entanto, existem situações em nosso meio nas quais as intoxicações por gases podem ocorrer: incêndios, em trabalhadores de autoforno, de galerias de esgotos, de minas e profissionais que perfuram poços (cisternas e fossas) e usuários de garagens mal ventiladas. No caso de vítimas de incêndio, vários gases poderão ser produzidos, desde o dióxido de carbono chegando a outros extremamente tóxicos como monóxido de carbono e cianeto. Nessas situações, as vítimas devem ser retiradas rapidamente da fonte de exposição e mantidas em ambiente arejado. Oferecer oxigênio a 100% e suporte ventilatório adequado, além de tratar broncoespasmo e edema pulmonar, se ocorrer.

EXPOSIÇÃO GASTRINTESTINAL

A ingestão é, sem dúvida, a via mais comum nas intoxicações, sobretudo das mais graves. Do total de intoxicações registradas nos EUA em 2010, aproximadamente 83% dos pacientes foram expostos pela via oral (*Brosntein AC, Spyker DA, Cantilena LR et al., 2011*).

A descontaminação gástrica é tema controverso. Apesar de ainda não existirem estudos clínicos bem delineados que demonstrem redução da morbidade e mortalidade, estudos em voluntários e retrospectivos sugerem que a descontaminação é benéfica para alguns pacientes (*Bond GR, 2002; Buckley NAI, 1999*). Os benefícios são mais evidentes se a descontaminação é realizada até uma hora após a ingestão da substância tóxica. No entanto, o potencial benefício da descontaminação depois desse período não pode ser totalmente excluído (*Chyka PA, 2005*).

Como em qualquer procedimento invasivo na Medicina, a decisão de se iniciar a descontaminação deve ser baseada na avaliação do risco-benefício (*Bailey, 2008*), que pode ser definido a partir de algumas informações, tais como:

- grau de toxicidade da substância ingerida;
- dose ingerida;
- tempo de ingestão;
- presença de sinais e sintomas;
- suspeita de intoxicação grave;
- risco de deterioração do quadro clínico;
- potencialização entre toxicantes, quando se tratar de ingestão de múltiplas substâncias;
- contraindicação ao posicionamento de cateter nasogástrico ou indução de vômitos (ingestão de corrosivos ou solventes, por exemplo).

A descontaminação gástrica é um procedimento simples, que não requer algum equipamento sofisticado e quando realizado em tempo hábil (que varia de acordo com o agente tóxico, mas de modo geral deverá ser feita até no máximo duas horas após a ingestão) diminui o potencial tóxico da substância ingerida. A descontaminação gástrica pode ser feita a partir de dois métodos: indução de vômitos ou lavagem gástrica (ambos com eficácia semelhante em adultos).

LAVAGEM GÁSTRICA

Alguns estudos controlados em animais e humanos voluntários demonstraram que a lavagem gástrica (LG) diminui a absorção das substâncias em 26% quando realizada 30 minutos após ingestão (*Abdallah AH, Iye A, 1967, Arnold FJ, 1959*) e em 12% quando realizada uma hora após ingestão (*Minton NA, 1995; Tenenbein M, 1987; Danel V, 1988*).

Estudo observacional em 13 pacientes que ingeriram antidepressivos tricíclicos mostrou que na lavagem gástrica somente 9% da dose ingerida foram recuperados (*Watson WA, 1989*).

Estudo controlado com voluntários evidenciou que a pressão produzida na lavagem gástrica pode propiciar deslocamento da substância tóxica para o intestino, promovendo a absorção (*Saetta JP,1991*).

A lavagem gástrica isolada é menos eficaz que o carvão ativado na redução da absorção de agentes tóxicos. O uso concomitante da lavagem gástrica e do carvão ativado é mais eficaz que o carvão ativado isolado (*Minton NA, 1995; Tenenbein M, 1987; Danel V., 1988; Neuvonen PJ, 1983; Burton BT, 1984*).

Estudos clínicos não confirmaram os benefícios da LG, com resultados conflitantes entre si. Estudo randomizado controlado com 592 adultos com superdosagem evidenciou que o tratamento com LG e carvão ativado (CA) resultou em melhora clínica mais significativa do que o uso do CA isolado. No entanto, os pacientes foram tratados até uma hora após ingestão. Não foi encontrada diferença na mortalidade e morbidade entre os dois grupos (*Kulig K, 1985*). Outro estudo similar, com 876 pacientes, não demonstrou benefício da LG, independentemente do tempo de exposição (*Pond SM,1995*). Já um terceiro estudo randomizado demonstrou que a LG estava associada a aumento da necessidade de intubação orotraqueal, risco de aspiração e admissão em unidade de tratamento intensivo, sem benefícios clínicos (*Eddleston M, 2008*).

Diante dessas divergências, a *Academia Americana de Toxicologia Clínica e Associação Europeia dos Centros de Intoxicação e Toxicologia Clínica* descreve a LG como uma prática aceitável que beneficia o paciente que tenha ingerido dose potencialmente tóxica de determinada substância na primeira hora após a exposição (*Vale JA, Kulig K, 2004*). Nessas diretrizes, o uso mais tardio é orientado em caso de ingestão de substância altamente tóxica e que não seja bem adsorvida pelo CA. Para a maioria dos pacientes que chegam ao atendimento médico tardiamente ou que estejam assintomáticos, a LG não traz benefícios (*Bond GR, 2002*).

Nesse caso, observar se não há também contraindicações para esse método, que são:

- coma (escore na Escala de Coma de Glasgow igual ou inferior a 8 ou quando o reflexo de tosse encontra-se abolido). Antes de se instalar ao cateter nasogástrico, proceder à intubação traqueal para proteção de vias aéreas superiores;
- ingestão de substâncias cáusticas – existem controvérsias sobre a necessidade e benefício do esvaziamento gástrico nessa situação. A nossa opinião é que só deve ser feito quando houver ingestão de cáustico que tenha efeito sistêmico mais importante que a própria ação no trato digestivo, como ocorre no caso de ingestão de grandes quantidades de creolina, de paraquat, entre outras;
- ingestão de hidrocarbonetos de viscosidade baixa;
- risco de sangramento ou perfuração esofagiana ou doença gástrica recente;
- no caso de obstrução nasal deve-se optar por colocação de cateter orogástrico;
- em pacientes com suspeita de fratura de base de crânio não deve ser passado cateter nasogástrico;
- em pacientes que não colaboram com o procedimento.

A instalação do cateter nasogástrico deve ser feita com o paciente em decúbito dorsal, leve flexão do pescoço, caso não exista contraindicação (suspeita de trauma raquimedular). Antes de se

iniciar a colocação do cateter, deve ser feita a medida/estimativa (ponta do nariz-lóbulo da orelha-apêndice xifoide) do comprimento a ser usado (Figuras 1.14 a 1.16).

Figura 1.14 Medida do cateter nasogástrico: do lóbulo da orelha até a ponta do nariz.

Figura 1.15 Medida do cateter nasogástrico: da ponta do nariz até apêndice xifoide.

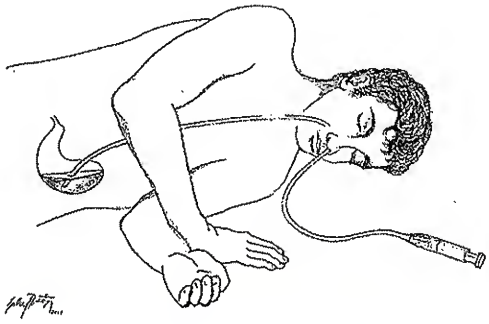


Figura 1.16 Técnica de descontaminação através de lavagem gástrica. O paciente deve permanecer em decúbito lateral esquerdo.

O cateter deve ser umidificado e, então, com movimentos suaves introduzir pela narina até a marca previamente feita.

Uma vez instalada, proceder à insuflação de ar através de uma seringa, com o estetoscópio sobre a região epigástrica para se assegurar de que esteja bem posicionada (ouvindo o som do ar insuflado no estômago).

A lavagem gástrica é um procedimento simples, mas algumas complicações podem ocorrer:

- sangramento nasal;
- arritmia cardíaca (raro);
- aumento do risco de aspiração (parece aumentar em aproximadamente duas vezes a sua frequência);
- aumento da frequência de intubação traqueal e admissão em CTI. Estudo evidenciou que a intubação traqueal foi quatro vezes e a admissão em unidade de terapia intensiva duas vezes mais frequente nos pacientes tratados com LG e CA, quando comparados com CA isolado;
- laringoespasmo;
- erosão esofágica e gástrica – sangramento digestivo;
- perfuração de esôfago;
- introdução inadvertida do cateter na traqueia;
- pneumotórax (raro).

INDUÇÃO DE VÔMITOS

A indução de vômitos em estudos com voluntários mostrou recuperação de 21 a 38% do agente tóxico se for administrado até uma hora após a ingestão. Geralmente é mais demorada e acaba por perder tempo valioso, diminuindo sua eficácia. Por essa razão, quando indicado o esvaziamento gástrico, sugere-se a lavagem gástrica em detrimento da indução de vômitos. Exceção para aqueles casos em que há indicação de esvaziamento, mas o toxicante é sólido, compacto e de tamanho maior que os orifícios do cateter nasogástrico (situação rara).

Poucos pacientes intoxicados chegam aos pronto-atendimentos com menos de uma hora de evolução. Considerando ainda o tempo para se preparar e administrar a solução emética e induzir vômitos (20 a 30 minutos), a escolha deve recair sobre a lavagem gástrica para a maioria dos pacientes, sob o risco de se perder o tempo ideal para o procedimento. Ela não deve ser indicada

A descontaminação gástrica é um procedimento simples, que não requer algum equipamento sofisticado e quando realizado em tempo hábil (que varia de acordo com o agente tóxico, mas de modo geral deverá ser feita até no máximo duas horas após a ingestão) diminui o potencial tóxico da substância ingerida. A descontaminação gástrica pode ser feita a partir de dois métodos: indução de vômitos ou lavagem gástrica (ambos com eficácia semelhante em adultos).

LAVAGEM GÁSTRICA

Alguns estudos controlados em animais e humanos voluntários demonstraram que a lavagem gástrica (LG) diminui a absorção das substâncias em 26% quando realizada 30 minutos após ingestão (*Abdallah AH, Tye A, 1967, Arnold FJ, 1959*) e em 12% quando realizada uma hora após ingestão (*Minton NA, 1995; Tenenbein M, 1987; Danel V, 1988*).

Estudo observacional em 13 pacientes que ingeriram antidepressivos tricíclicos mostrou que na lavagem gástrica somente 9% da dose ingerida foram recuperados (*Watson WA, 1989*).

Estudo controlado com voluntários evidenciou que a pressão produzida na lavagem gástrica pode propiciar deslocamento da substância tóxica para o intestino, promovendo a absorção (*Saetta JP,1991*).

A lavagem gástrica isolada é menos eficaz que o carvão ativado na redução da absorção de agentes tóxicos. O uso concomitante da lavagem gástrica e do carvão ativado é mais eficaz que o carvão ativado isolado (*Minton NA, 1995; Tenenbein M, 1987; Danel V., 1988; Neuvonen PJ, 1983; Burton BT, 1984*).

Estudos clínicos não confirmaram os benefícios da LG, com resultados conflitantes entre si. Estudo randomizado controlado com 592 adultos com superdosagem evidenciou que o tratamento com LG e carvão ativado (CA) resultou em melhora clínica mais significativa do que o uso do CA isolado. No entanto, os pacientes foram tratados até uma hora após ingestão. Não foi encontrada diferença na mortalidade e morbidade entre os dois grupos (*Kulig K, 1985*). Outro estudo similar, com 876 pacientes, não demonstrou benefício da LG, independentemente do tempo de exposição (*Pond SM,1995*). Já um terceiro estudo randomizado demonstrou que a LG estava associada a aumento da necessidade de intubação orotraqueal, risco de aspiração e admissão em unidade de tratamento intensivo, sem benefícios clínicos (*Eddleston M, 2008*).

Diante dessas divergências, a *Academia Americana de Toxicologia Clínica e Associação Europeia dos Centros de Intoxicação e Toxicologia Clínica* descreve a LG como uma prática aceitável que beneficia o paciente que tenha ingerido dose potencialmente tóxica de determinada substância na primeira hora após a exposição (*Vale JA, Kulig K, 2004*). Nessas diretrizes, o uso mais tardio é orientado em caso de ingestão de substância altamente tóxica e que não seja bem adsorvida pelo CA. Para a maioria dos pacientes que chegam ao atendimento médico tardiamente ou que estejam assintomáticos, a LG não traz benefícios (*Bond GR, 2002*).

Nesse caso, observar se não há também contraindicações para esse método, que são:

- coma (escore na Escala de Coma de Glasgow igual ou inferior a 8 ou quando o reflexo de tosse encontra-se abolido). Antes de se instalar ao cateter nasogástrico, proceder à intubação traqueal para proteção de vias aéreas superiores;
- ingestão de substâncias cáusticas – existem controvérsias sobre a necessidade e benefício do esvaziamento gástrico nessa situação. A nossa opinião é que só deve ser feito quando houver ingestão de cáustico que tenha efeito sistêmico mais importante que a própria ação no trato digestivo, como ocorre no caso de ingestão de grandes quantidades de creolina, de paraquat, entre outras;
- ingestão de hidrocarbonetos de viscosidade baixa;
- risco de sangramento ou perfuração esofagiana ou doença gástrica recente;
- no caso de obstrução nasal deve-se optar por colocação de cateter orogástrico;
- em pacientes com suspeita de fratura de base de crânio não deve ser passado cateter nasogástrico;
- em pacientes que não colaboram com o procedimento.

A instalação do cateter nasogástrico deve ser feita com o paciente em decúbito dorsal, leve flexão do pescoço, caso não exista contraindicação (suspeita de trauma raquimedular). Antes de se

iniciar a colocação do cateter, deve ser feita a medida/estimativa (ponta do nariz-lóbulo da orelha-apêndice xifoide) do comprimento a ser usado (Figuras 1.14 a 1.16).

Figura 1.14 Medida do cateter nasogástrico: do lóbulo da orelha até a ponta do nariz.

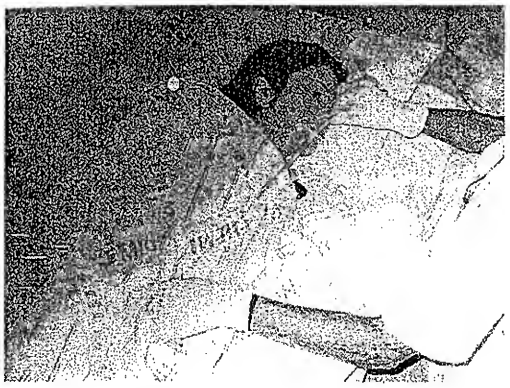


Figura 1.15 Medida do cateter nasogástrico: da ponta do nariz até apêndice xifoide.

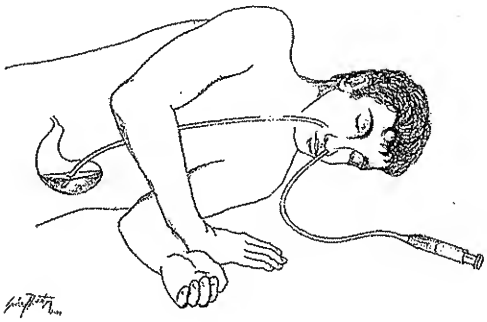


Figura 1.16 Técnica de descontaminação através de lavagem gástrica. O paciente deve permancer em decúbito lateral esquerdo.

O cateter deve ser umidificado e, então, com movimentos suaves introduzir pela narina até a marca previamente feita.

Uma vez instalada, proceder à insuflação de ar através de uma seringa, com o estetoscópio sobre a região epigástrica para se assegurar de que esteja bem posicionada (ouvindo o som do ar insuflado no estômago).

A lavagem gástrica é um procedimento simples, mas algumas complicações podem ocorrer:

- sangramento nasal;
- arritmia cardíaca (raro);
- aumento do risco de aspiração (parece aumentar em aproximadamente duas vezes a sua frequência);
- aumento da frequência de intubação traqueal e admissão em CTI. Estudo evidenciou que a intubação traqueal foi quatro vezes e a admissão em unidade de terapia intensiva duas vezes mais frequente nos pacientes tratados com LG e CA, quando comparados com CA isolado;
- laringoespasmo;
- erosão esofágica e gástrica – sangramento digestivo;
- perfuração de esôfago;
- introdução inadvertida do cateter na traqueia;
- pneumotórax (raro).

INDUÇÃO DE VÔMITOS

A indução de vômitos em estudos com voluntários mostrou recuperação de 21 a 38% do agente tóxico se for administrado até uma hora após a ingestão. Geralmente é mais demorada e acaba por perder tempo valioso, diminuindo sua eficácia. Por essa razão, quando indicado o esvaziamento gástrico, sugere-se a lavagem gástrica em detrimento da indução de vômitos. Exceção para aqueles casos em que há indicação de esvaziamento, mas o toxicante é sólido, compacto e de tamanho maior que os orifícios do cateter nasogástrico (situação rara).

Poucos pacientes intoxicados chegam aos pronto-atendimentos com menos de uma hora de evolução. Considerando ainda o tempo para se preparar e administrar a solução emética e induzir vômitos (20 a 30 minutos), a escolha deve recair sobre a lavagem gástrica para a maioria dos pacientes, sob o risco de se perder o tempo ideal para o procedimento. Ela não deve ser indicada

em pacientes que ingeriram substâncias cáusticas, derivados de petróleo, depressores do SNC e agentes convulsivantes. Está também contraindicada quando a paciente estiver no último trimestre de gravidez, devido ao risco de precipitar aborto. Para pacientes comatosos também está contraindicada a indução de vômitos. As substâncias que mais comumente eram utilizadas para provocar vômitos:

- **xarope de ipeca**: extraída da raiz da planta americana *Cephaelis ipecacuanha*, que contém dois alcaloides com potencial emetizante. A ipeca age a partir da irritação do próprio trato gastrintestinal, como também da ação em nível do sistema nervoso central. Trata-se de um agente capaz de causar vômitos em 90% dos pacientes em até 30 minutos após ingestão, mas que em altas doses acarretará cardiotoxicidade. O xarope de ipeca pode ser usado em crianças acima de seis meses na dose de 1 mL/kg até no máximo 30 mL – dose para adultos. Caso não se obtenha sucesso com a primeira dose, esta poderá ser repetida 20 minutos após. Se mesmo com a segunda dose não ocorrer o vômito, está indicada a lavagem gástrica por meio de cateter naso ou orogástrico.
- **detergente de pH neutro**: os detergentes neutros, diluídos (uma parte de detergente para cinco de água ou soro fisiológico) podem ser usados com relativo sucesso devido ao seu poder irritativo sobre a mucosa gástrica. Devem ser evitados detergentes com pH alcalino/ácido ou com outros aditivos com potencial tóxico, como acontece com os detergentes próprios para máquina de lavar louças. Portanto, deve ser lida cuidadosamente a sua composição no rótulo.

As complicações mais frequentes do uso de indutores de vômitos são: aspiração de conteúdo gástrico, sonolência, hemorragia digestiva, distúrbios hidroeletrolíticos, vômitos incoercíveis e pneumomediastino.

Não há evidências em estudos clínicos controlados de que a indução de vômitos melhore o prognóstico de vítimas de intoxicação. Considerando os riscos, esse método deve ser reservado para situações excepcionais avaliadas no momento da abordagem inicial ao paciente.

Alguns autores defendem o ponto de vista de que a descontaminação gástrica não deve ser usada, já que não existem estudos randomizados controlados que deem sustentação a essa prática. Outros afirmam que dificilmente haverá estudos randomizados controlados que nos guiem em todas as condutas. Por isso, deve-se usar a melhor evidência que exista, dentro dos princípios da boa prática clínica (*Kent R, 2010*).

O uso isolado e mais seguro do CA tem diminuído a prática da indução de vômitos e, em menor escala, da lavagem gástrica.

ADMINISTRAÇÃO DE ADSORVENTES E CATÁRTICOS

Os adsorventes são substâncias que têm a capacidade de se ligar ao agente tóxico tornando-se um composto estável que não é absorvido pelo trato gastrintestinal e é eliminado pelas fezes. Várias substâncias são usadas com essa finalidade: carvão ativado, terra de *fuller*, colestiramina, entre outros. No entanto, o mais usado é o carvão ativado – produzido a partir de exposição de polpa vegetal a vapor ácido, que aumenta muito a sua superfície de contato, cerca de 400 vezes.

O carvão ativado (CA) é usado por via oral ou por cateter naso ou orogástrico (veja as figuras 1.17 e 1.18). A dose preconizada é de 1 g/kg em crianças menores de 12 anos e de 50 g como dose de ataque em adultos e 25 g de quatro em quatro horas no caso de se optar pelo uso de carvão ativado seriado. A dose eficaz é mais relacionada à dose total administrada, não apresentando diferença de eficácia se administrado com intervalos diferentes do citado (*Park GD, 1983; Ilkhanipour K, Yealy DM, Krenzelok EP, 1992*). Doses superiores a 100 g não são recomendadas porque aumentam o risco de vômitos e aspiração. No entanto, recente metanálise feita com voluntários demonstrou que uma ótima relação entre o CA e o agente tóxico seria na relação de 40:1 (*Jurgens CI, 2009*).

O carvão ativado tem a capacidade de adsorver elevado número de substâncias, no entanto, existem algumas exceções (em que o seu uso não traz benefícios): ferro, lítio, cáusticos, derivados de petróleo, etanol, metanol e acetona.

O uso seriado é o método de descontaminação mais usado atualmente (*Watson WA, 2003; Ludovitz TL, 1996*).

O uso de carvão ativado seriado tem indicações precisas e não deve ser prescrito indiscriminadamente devido às complicações. No caso de ingestão das substâncias listadas a seguir está in-

dicado o uso de CA seriado, que resultará na redução do tempo de intoxicação e, consequentemente, redução do tempo de intubação, assistência ventilatória mecânica, permanência em Unidade de Tratamento Intensivo e internação hospitalar: fenobarbital, aminofilina, fenitoína, salicilatos, digoxina, carbamazepina, neurolépticos, dapsona, organofosforados, organoclorados, antidepressivos tricíclicos, hormônios tireoidianos e ingestão de altas doses de medicamentos de liberação lenta.

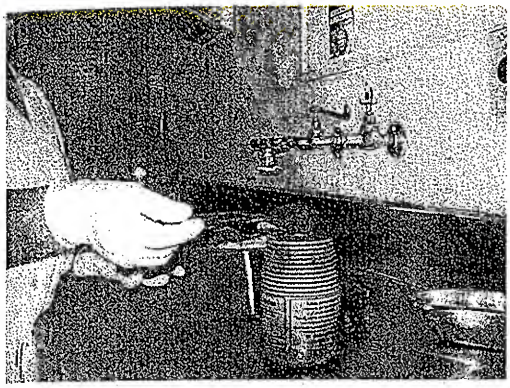


Figura 1.17 Preparação do carvão ativado para administração.

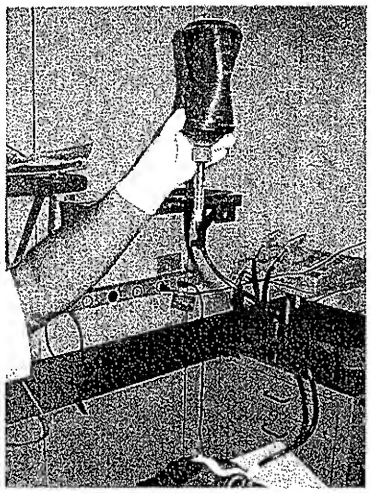


Figura 1.18 Almotolia utilizada para facilitar administração do carvão ativado

A interrupção do uso seriado de carvão ativado se dá com a melhora clínica e/ou redução do nível sérico do tóxico. Considerando as complicações decorrentes do uso prolongado do carvão ativado, não deve se prolongar por mais de 48 horas. Nos casos em que se optar pelo uso prolongado do CA, deve ser associado um catártico para evitar a constipação intestinal.

Os estudos feitos em voluntários mostraram que a eficácia máxima do CA é verificada se for administrado até cerca de uma hora da ingestão do agente tóxico. Na revisão da literatura feita apurou-se que, quando foram administrados no mínimo 50 g de carvão, houve redução na absorção do veneno em 89% (até 30 minutos da ingestão) e 37% (60 minutos após a ingestão). Baseado nesses dados, chega-se à conclusão de que o uso de CA sem medidas de esvaziamento tem a mesma eficácia quando associado a medidas de descontaminação gástricas já citadas, contrariando outros trabalhos já referenciados neste mesmo capítulo. Isso mostra que é preciso ainda novos estudos para se obter evidências mais robustas.

Estudos controlados em voluntários revelaram que a absorção da substância é reduzida em 52, 38, 34 e 21% quando o CA é administrado em 30, 60, 120 e 180 minutos, respectivamente (*Chyka PA, 2005*).

Experiências *in vitro* e em voluntários ressaltaram que o CA, especialmente quando administrado precocemente em dose preconizada, reduz a absorção e a concentração atingida pela droga (*Jürgens G,2009*). No entanto, os desfechos clínicos favoráveis ainda não são muito claros, justamente pela falta de estudos clínicos (*Bond GR, 2002; Eddleston, 2008*).

Mullins (*Mullins M, Froelke BR, 2009*) destacou 43% de redução na absorção de paracetamol combinado com oxicodona com o CA administrado em uma hora, comparado com 22 e 15% de redução depois de duas e três horas, respectivamente.

Além do poder de adsorção do carvão ativado, ele tem a propriedade de fazer uma "diálise gastrintestinal" para algumas substâncias tais como fenobarbital, aminofilina, fenitoína e salicilatos e outras como, por exemplo, antidepressivos tricíclicos, hormônios tireoidianos e carbamazepina, e de interromper a recirculação entero-hepática.

O carvão ativado pode levar às seguintes complicações:

- formação de concreções no intestino levando à obstrução e eventualmente perfuração de alça em áreas de pressão/isquemia, especialmente em pacientes com diminuição da motilidade intestinal;
- desidratação/distúrbio hidroeletrolítico;
- complicações respiratórias decorrentes da aspiração pulmonar do conteúdo gástrico.

CATÁRTICOS

Os catárticos são substâncias que aumentam o trânsito intestinal a partir da retenção de líquido no intestino, com consequente aumento no número de evacuações. Os mais usados são: sorbitol, manitol, sulfato de magnésio e fenolftaleína. Eles podem ser usados nos pacientes que ingeriram agentes com alto grau de toxicidade e com alguma absorção intestinal ou, então, quando for indicado carvão ativado seriado. No entanto, existem estudos mostrando que o uso de catárticos não diminui a biodisponibilidade do agente tóxico ingerido, mesmo associado ao carvão. Os catárticos são contraindicados em pacientes que ingeriram agentes corrosivos, íleo e com clínica sugestiva e obstrução intestinal.

As principais complicações são: distúrbios hidroeletrolíticos, distensão abdominal, vômitos e hipermagnesemia (quando forem usados laxativos à base de magnésio, principalmente em pacientes com comprometimento da função renal).

Estudos sobre a irrigação intestinal mostraram redução da biodisponibilidade de 67 a 73%, quando feita uma hora após a ingestão do agente tóxico. A partir desses estudos ficou mostrado ser a irrigação intestinal o método mais eficaz de descontaminação gastrintestinal. Mas trata-se de um procedimento trabalhoso e demorado e deve ser reservado para substâncias que não são adsorvidas pelo CA e que tenham significativa taxa de absorção intestinal. Tem sido mais usada em casos de ingestão de pacotes de drogas ("mulas"), uso de substâncias de liberação lenta ou substâncias mal-adsorvidas pelo CA. Trata-se de método ainda pouco usado em nosso meio.

Três estudos controlados em humanos simulando superdosagem enfatizaram que a irrigação intestinal diminuiu significativamente a absorção da ampicilina (em 67%), da aspirina de liberação intestinal (em 73%) e do lítio (em 67%) quando o tratamento foi iniciado entre uma e quatro horas após exposição (*Tenenbein M, 1987 e Smith SW,1991*).

A dose de sorbitol e de manitol (agentes mais comumente disponíveis em serviços de pronto-atendimento) é de 0,5 a 2 g/kg por via oral (não bem tolerado) ou por sonda nasogástrica.

OUTROS MÉTODOS PARA AUMENTAR A VELOCIDADE DE EXCREÇÃO DO AGENTE TÓXICO

Em pacientes intoxicados que já não se beneficiam de medidas de descontaminação pode-se lançar mão de métodos que incrementem a excreção dos xenobióticos.

DIURESE FORÇADA

A diurese forçada aumenta a excreção de algumas substâncias que tenham alto percentual de excreção renal, uma vez que a urina será diluída diminuindo a reabsorção passiva nos túbulos distais. Para ser considerado método eficaz deve ser mantido débito urinário de 5 a 8 mL/kg/hora. Para se conseguir esse alto débito urinário deve ser feita a super-hidratação do paciente. E naqueles casos em que após descartada a possibilidade de desidratação o paciente persista com reduzido volume urinário, pode ser estimulado com baixas doses de furosemida. Pacientes com alto débito urinário podem apresentar hipocalemia, por isso o potássio deve ser monitorizado e a reposição concomitante. Existem algumas contraindicações à diurese forçada: insuficiência renal, insuficiência cardíaca e distúrbios hidroeletrolíticos graves.

MANIPULAÇÃO DO pH URINÁRIO

A alcalinização de urina (mantendo pH urinário em torno de oito) faz com que substâncias (no caso de ácidos fracos) sofram ionização, o que diminui sua reabsorção em nível renal, consequentemente aumentando sua excreção pelos rins. Alguns autores questionam o benefício deste procedimento. Sugere-se o seguinte método para se obter a alcalinização da urina: administração de 1 a 2 mEq/kg de bicarbonato de sódio em *bolus* e manutenção de dose suficiente, inicialmente 0,5 mEq/kg/h, em infusão contínua para se atingir o pH urinário desejado. Cuidado especial deve haver na monitorização do pH sanguíneo para se evitar alcalemia grave (o pH sanguíneo não deve ultrapassar o

valor de 7,55) e pH urinário. A gasometria arterial e ionograma devem ser realizados pelo menos a cada seis horas. Considerando as possíveis complicações do método, este só deve ser usado nas intoxicações classificadas como graves e que preencham os pré-requisitos mencionados anteriormente. Nas seguintes intoxicações pode ser indicada a alcalinização: barbitúricos, salicilatos, clorpropamida, fluoreto e metotrexato, apesar de não ser consenso na literatura.

Outra indicação para a alcalinização da urina são aqueles casos em que ou por ação direta de uma toxina ou convulsões por tempo prolongado ocorra rabdomiólise intensa. Nesse caso será liberada grande quantidade de mioglobina, que poderá levar à insuficiência renal. Para prevenir a deposição de mioglobina nos túbulos renais, além da diurese forçada, deve ser usada a administração de bicarbonato de sódio para se manter pH urinário em torno de oito.

A acidificação da urina teoricamente aumenta a excreção de anfetaminas, estricnina e cocaína. As complicações desse método são: insuficiência renal mioglobinúrica, acidose metabólica e crises convulsivas. Considerando o risco-benefício, a acidificação da urina não é recomendada.

MÉTODOS EXTRACORPÓREOS

A **hemodiálise** e **hemoperfusão** são os principais métodos para remoção extracorpórea de xenobióticos. Mesmo assim, trata-se de alternativa para um número bastante restrito de substâncias, já que apenas reduzido percentual destas permanece no sangue. Esses métodos não estão disponíveis em todas as unidades de pronto-atendimento. Os métodos dialíticos só deverão ser indicados se a substância apresentar:

- peso molecular < 1.500 daltons;
- baixo volume de distribuição (menos de 1 L/kg);
- baixa ligação a proteínas plasmáticas;
- fraca ligação tecidual.

Algumas situações exigem o uso de métodos dialíticos, obviamente desde que o tóxico em questão preencha os pré-requisitos citados. As principais indicações de diálise em paciente intoxicado, são:

- instabilidade hemodinâmica;
- coma profundo;
- insuficiência respiratória;
- absorção de dose potencialmente fatal;
- nível sanguíneo potencialmente fatal;
- insuficiência renal com distúrbio hidroeletrolítico que ameace a vida.

HEMODIÁLISE

Trata-se de um processo de diálise que utiliza cateteres promovendo a saída do sangue do corpo, banhando membranas semipermeáveis em que o agente tóxico será depurado. São complicações desse processo: hipotensão, hipotermia, complicações da canulação de veia central e distúrbios de coagulação. Dependendo do agente, pode-se optar por sessões seriadas, única ou contínua, dependendo também da resposta do paciente ao procedimento (Quadro 1.11).

HEMOPERFUSÃO

A hemoperfusão é um procedimento no qual o sangue (depois de ser canulada uma veia central) é bombeado através de um cartucho de material adsorvente que pode ser, inclusive, de carvão ativado. Sua vantagem em relação à hemodiálise é a sua significativa eficácia na retirada de substancias de alto peso molecular e com ligação forte a proteínas plasmáticas. Algumas complicações podem ocorrer: distúrbios eletrolíticos, plaquetopenia, leucopenia, hipotensão arterial e hipotermia (Quadro 1.12).

EXSANGUINEOTRANSFUSÃO

A exsanguineotransfusão consiste na remoção de parte do sangue e substituição por volume semelhante de sangue total. Trata-se de método cada vez menos usado, indicado em casos extremos, quando não há alternativa. Dois exemplos de indicação desse método: metemoglobinemia grave causada por uso de sulfona sem resposta ao tratamento convencional ou hemólise maciça provocada por naftaleno.

São complicações do método: anemia aguda, distúrbio de coagulação, anafilaxia e, especialmente, transmissão de doenças infecciosas.

Quadro 1.11 Substâncias removidas por diálise

Acetaminofen	Fenobarbital
Acetona	Ganciclovir
Aciclovir	Imipenem
Ácido bórico	Lítio
Ácido clavulânico	Metanol
Amicacina	Metildopa
Amoxacilina	Metropolol
Anilina	Metronidazol
Atenolol	Paraquat
Canfora	Penicilina
Captopril	Pentobarbital
Carbamazepina	Procainamida
Cefalexina	Propranolol
Ciclofosfamida	Salicilato
Ciprofloxacino	Sulfonamida
Colchicina	Teofilina
Enalapril	Ticarcilina
Etambutol	Tiocianato
Etanol	Tolueno
Etilenoglicol	

Quadro 1.12 Drogas removidas por hemoperfusão

Acetaminofen	Isoniazida
Ampicilina	Metilparation
Cimetidina	Metoprolol
Clindamicina	Paraquat
Cloranfenicol	Paration
Clorpromazina	Pentobarbital
Dapsona	Procainamida
Difenidramina	Prometazina
Digoxina	Quinidina
Diltiazem	Salicilato
Fenobarbital	Teofilina
Fenol	Tiopental
Gentamicina	Xileno

PLASMAFERESE

A plasmaferese também é um método pouco usado. Consiste na remoção do sangue, submetendo-o a processo de centrifugação. O plasma, então, juntamente com toxinas aí contidas, é eliminado. O plasma original do paciente é substituído por plasma fresco e solução salina. Trata-se de método que ainda carece de evidências mais fortes para sua indicação.

ANTÍDOTOS

Os antídotos são substâncias que têm a capacidade de inibir ou atenuar a ação do tóxico, quelar ou aumentar a velocidade de excreção.

Existe um número restrito de antídotos e muitos levam a muitas reações adversas. Por isso, antes da administração deve ser avaliado seu risco-benefício.

Um grupo de antídotos tem ganhado mais espaço na toxicologia moderna e certamente tornará os tratamentos mais eficazes. Trata-se dos anticorpos específicos. O exemplo mais amplamente usado atualmente é o anticorpo antidigoxina, indicado nas intoxicações graves pela digoxina.

Outra substância que tem surgido nos últimos anos como antídoto para algumas drogas é a "emulsão de lipídios de uso intravenoso". Seu uso durante muitos anos foi exclusivamente na nutrição parenteral. No entanto, tem se mostrado uma alternativa para intoxicações graves que não respondem ao tratamento convencional, tais como: bupivacaína, bloqueadores de canais de cálcio, beta-bloqueadores e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo de ação ainda não está bem estabelecido, mas parece estar relacionado com a modulação de metabolismo intracelular, efeito esponja sobre o tóxico e ativação de canais iônicos. A dose recomendada é de emulsão lipídica a 20% e de 1,5 mL/kg por via intravenosa seguida de 0,25 mL/kg/min em 60 minutos (Quadro 1.13).

Quadro 1.13 Toxicantes e seus antídotos mais comumente utilizados na abordagem do paciente intoxicado

Agente Tóxicante	Antídoto	Mecanismo de Ação	Dose/Via
Carbamatos Fosforados	Atropina	Antagonista competitivo em receptores muscarínicos centrais e periféricos	Dose necessária para reverter os sinais muscarínicos; pode ser administrada por via IV (preferencialmente) e IM. Para adultos: *bolus* de 2,0 mg. Intervalo entre as doses de acordo com o quadro clínico
Benzodiazepínicos	Flumazenil	Antagonista competitivo dos receptores benzodiazepínicos no SNC	Dose: de 0,4 a 1 mg por via intravenosa. Ver limitações do seu uso no capítulo sobre benzodiazepínicos
Beta-bloqueadores	Glucagon	Ativação do sistema adenilciclase independente dos receptores beta aumentando a contratilidade miocárdica	Dose inicial de 3 a 10 mg em *bolus* por via intravenosa. Em alguns casos pode ser necessário infusão contínua de 2 a 5 mg/hora
Bloqueadores de canal de cálcio	Gluconato de cálcio	Aumenta o influxo de cálcio, revertendo o efeito inotrópico negativo	Dose: 30 a 60 mL de gluconato de cálcio a 10% por via intravenosa. Pode ser repetido a cada 10 a 20 min, por até 4 vezes
Cianeto e seus derivados	Nitrito de amila	Produz metemoglobina que possui maior afinidade pelo cianeto que a citocromo-oxidase	Administrar através de inalações de 15 a 30 segundos
	Nitrito de sódio	Produz metemoglobina que possui maior afinidade pelo cianeto que a citocromo-oxidase	Dose: 300 mg (10 mL a 3%) por via intravenosa
	Hipossulfito de sódio	Aumenta em cerca de 30 vezes na conversão enzimática (via rodanase) do cianeto em tiocianato (atóxico)	Dose: 12,5 gramas (50 mL a 25%) por via intravenosa
	Hidroxicobalamina	O íon cobalto da hidroxicobalamina combina com o cianeto formando a cianocobalamina que é atóxica	Dose: 5 gramas, por via intravenosa, em 15 minutos
Cumarínicos	Vitamina k - fitomenadiona	Promove a síntese hepática da protrombina	Dose: 10 mg (via de administração – consultar a apresentação disponível) de 12 em 12 horas por 3 dias
Digoxina	Anticorpos anti-digoxina	Ligam-se a digoxina bloqueando sua ação	Dose: 40 mg de anticorpos antidigoxina administrados por via intravenosa neutralizam 0,6 mg de digoxina ou digitoxina
Etilenoglicol Metanol	Fomepizole	Inibidor competitivo da desidrogenase alcoólica	Dose de ataque: 15 mg/kg. Seguida de 10 mg/kg a cada 12h (total de 4 doses). Se a terapia é necessária após 48 horas, a dose é aumentada para15 mg/kg a cada 12 h enquanto for necessário

Continua...

... continuação

Quadro 1.13 Toxicantes e seus antídotos mais comumente utilizados na abordagem do paciente intoxicado

Agente Toxicante	Antídoto	Mecanismo de Ação	Dose/Via
Etilenoglicol Metanol	Etanol	Inibe o primeiro passo para formação dos metabólitos tóxicos; satura a desidrogenase alcoólica	Administração por cateter nasogástrico Dose de ataque: 0,8 g/kg por cateter nasogástrico (concentração de 3,0 %). Dose manutenção: 130 mg/kg/hora Administração por via intravenosa Dose de ataque: 0,8 g/kg por via intravenosa (concentração de 5 a 10%) – infusão em 1 hora Dose manutenção: 130 mg/kg/hora
	Ácido fólico	Aumenta eliminação do ácido fórmico	Dose: 1 mg/kg (máximo 50 mg) por via intravenosa repetida 4 em 4 horas – no máximo 6 doses em 24 horas
Fenotiazinas Metoclopramida, Butirofenonas	Biperideno	Reverte as manifestações extrapiramidais	Dose 0,04 mg/kg, preferencialmente por via intravenosa. Pode ser repetido com intervalo até de 6/6 horas
Ferro	Deferoxamina	Age quelando o ferro circulante	Dose: 15 mg/kg/hora em infusão contínua; por via intravenosa. Duração da terapia varia de acordo com quadro clínico e exames complementares
Heparina	Sulfato de protamina	Neutraliza a heparina	Dose: 1 mg de protamina, por via intravenosa, neutraliza cerca de 100 unidades de heparina em injeções recentes (até duas horas)
Isoniazida	Piridoxina	Controle das convulsões	Dose: 1 g de piridoxina para cada grama de isoniazida até o máximo 5 gramas, por via intravenosa. Velocidade de infusão: 0,5 g/minuto
Metemoglobinizantes	Azul de metileno	Converte a metemoglobina em hemoglobina	Dose: 1 a 2 mg/kg por via intravenosa. Infusão em 5 minutos. Pode ser repetida até de 4 em 4 horas baseado no quadro clínico
Metais (chumbo, manganês, zinco, cádmio, arsênio, cobre, prata e estanho)	DMPS	Quelante	A dose varia de acordo com o metal
Metais (arsênio, mercúrio e chumbo)	Dimercaprol (BAL)	Compete com o grupo sulfidrila das enzimas e proteínas dos tecidos na combinação com metais pesados	Dose: varia de acordo com o metal – consultar os capítulos específicos. Administração por via intramuscular
	Ácido 2-3 dimercapto succínico (DMSA)	Quelante	Dose: 30 mg/kg/dia durante 5 dias

Continua...

... continuação

Quadro 1.13 Toxicantes e seus antídotos mais comumente utilizados na abordagem do paciente intoxicado

Agente Toxicante	Antídoto	Mecanismo de Ação	Dose/Via
Monóxido de carbono	Oxigênio a 100%	Desloca o monóxido de carbono dos seus sítios de ligação pelo efeito de ação de massas	Oferecer em altas concentrações por máscara ou tubo endotraqueal
Opioides	Naloxona	Antagonista específico dos receptores de opioides	Dose: 0,4 a 2,0 mg por via intravenosa. Pode ser repetido em minutos até no máximo 10 a 20 mg
	Nalmefeno	Antagonista específico dos receptores de opioides	Dose: de 0,5 mg até 1,5 mg por via intravenosa
Organofosforados	Pralidoxima	Regenerador de acetilcolinesterase	Dose inicial: 1 g por via intravenosa. Pode ser repetida 1 hora após e manter 400 mg de 4/4 horas por 48 horas
Paracetamol	N-acetilcisteína	Liga-se ao metabólito tóxico com produção de substâncias atóxicas	Dose de ataque: 140 mg/kg por via oral Dose de manutenção: 60 mg/kg a cada 4 horas (17 doses)
Paraquat	Terra de fuller	Adsorve o paraquat	Dose: 60 g diluído em 200 mL manitol por sonda nasogástrica de 4/4 horas
Sulfonilureia	Octreotide	Inibe a secreção de insulina induzida pela sulfonilureia	Dose: 50 µg por via subcutânea a cada 6 horas
Toxina botulínica	Soro anti-botulínico	Neutralização da toxina botulínica	Dose: 1 ampola de antitoxina botulínica bi ou trivalente, IV, diluída em NaCl 0,9% na proporção de 1:10. Infusão em 1 h

CONSIDERAÇÕES GERAIS

No início deste capítulo foram apresentados dados norte-americanos e brasileiros sobre intoxicações. Nesses números pode-se observar a baixa letalidade dos casos registrados. Realmente a maioria dos casos de intoxicação atendidos em unidades de urgência é classificada como leve, mas essa classificação só pode ser feita com segurança após um tempo de observação em ambiente hospitalar. Alguns casos, mesmo leves, podem evoluir com reações não relacionadas à dose ingerida nem mesmo à toxicidade direta e podem ameaçar a vida: anafilaxia, vômitos seguidos de aspiração maciça de conteúdo gástrico, convulsões, entre várias outras.

A maioria das vítimas de intoxicação chega sintomática aos serviços de urgência e boa parte delas pode ser liberada com período de observação de até seis horas. Algumas exceções devem ser avaliadas em separado, como aqueles pacientes com ingestão de drogas de liberação lenta ou que dependam de ativação hepática para se tornarem tóxicos. Um dos melhores preditores de complicações graves é a depressão do sistema nervoso central.

Em algumas situações, o discurso do paciente (criança, suicida, paciente alcoolizado ou paciente psiquiátrico) pode levar à subestimação da gravidade do caso. Havendo suspeita ou dúvida em relação ao agente toxicante, dose ingerida ou tempo de ingestão, o paciente deve ser mantido por mais

tempo em observação hospitalar. Essa observação deve ser visual e rigorosa, checando parâmetros em intervalos curtos e regulares para detectar precocemente alterações no exame físico.

Os pacientes com instabilidade hemodinâmica, insuficiência respiratória, arritmia cardíaca, convulsões, distúrbios metabólicos graves ou comatosos devem ser internados em unidade de terapia intensiva, preferencialmente.

A transferência de pacientes intoxicados necessita de cuidado especial, uma vez que o quadro pode ser extremamente lábil. Um paciente "estável" pode evoluir rapidamente para insuficiência respiratória, arritmias cardíacas, convulsões, aspiração pulmonar e até o óbito durante o transporte, se esse não for feito em ambulância equipada e com profissional habilitado para atender às intercorrências.

A equipe assistencial, para obter informações toxicológicas sobre algum composto, pode entrar em contato com um **Centro de Informações Toxicológicas (CIT)**. Hoje existem no Brasil 35 centros aptos a prestar informações tanto para equipes de saúde quanto para outros públicos. A ANVISA criou o **Disque-Intoxicação**, meio pelo qual podem se obter informações sobre os agentes tóxicos. Pelo número 0800-722-6001 a ligação é transferida para o Centro de Informação e Assistência Toxicológica mais próximo de onde se encontra o usuário naquele momento.

PREVENÇÃO

Pacientes com suspeita de tentativa de suicídio, tão logo seja possível, devem ser avaliados por equipe de saúde mental, preferencialmente antes de receberem ala hospital. Ideação suicida ou doença psiquiátrica podem ser vistos com agravantes e devem ser acompanhadas por equipe de saúde mental (psicólogo/psiquiatra). Por mais experiência que a equipe tenha, é difícil predizer o risco de uma nova tentativa de suicídio. Cada caso deve ser avaliado e definido o risco-benefício de uma internação hospitalar. O acompanhamento ambulatorial a esses pacientes é importante; e associado ao envolvimento ético dos familiares próximos pode diminuir o número de recidivas (Quadro 1.14).

Quadro 1.14 Medidas para prevenir intoxicações exógenas

Prevenindo intoxicações
Todos os produtos potencialmente tóxicos existentes no ambiente doméstico (medicamentos, produtos de limpeza e inseticidas) deverão ser armazenados em suas embalagens originais com tampas adequadas e longe do alcance de crianças;
Não guardar produtos tóxicos próximos de alimentos;
Não reaproveitar embalagens de inseticidas, produtos de limpeza e medicamentos;
Não reaproveitar vasilhames originalmente usados para armazenar alimentos com compostos usados para limpeza ou inseticidas;
Não fazer grandes estoques de medicamentos em casa;
Exigir do poder público que faça serem cumpridas as leis que regulamentam vendas e descarte de solventes e pesticidas;
Realizar campanhas nacionais perenes nos meios de comunicação e massa com o tema prevenção de acidentes;
Lembrar que toda substância pode ser tóxica;
Ler sempre as instruções contidas nas embalagens ou rótulos antes da utilização de qualquer produto químico;
Conhecer as plantas que há em casa e nunca deixá-las em local de fácil acesso para crianças e animais;
Não manter na residência plantas tóxicas;
Sempre que for manipular produtos químicos, usar equipamentos de proteção individual;
Lavar bem as mãos sempre que manipular algum produto químico.

Fase Pré-hospitalar

O que fazer:
- intubar (proteger vias aéreas), se paciente comatoso (ECG ≤ 8) • oferecer oxigênio suplementar se não houver contra-indicação e saturação O_2 < 94%;
- fazer glicemia capilar. Se não disponível e houver suspeita de hipoglicemia, administrar SGH50% IV;
- canular veia periférica;
- tratar manifestações que ameacem a vida
- avaliar risco/benefício da lavagem gástrica. Deverá ser feita até 2 horas de ingestão de substância com alta toxicidade;
- verificar a existência de antídoto específico;
- coletar frascos, cartelas das substâncias ingeridas e encaminhar à unidade de saúde.

Recomendações:
- não tentar neutralizar a substância ingerida;
- não induzir vômitos, exceto se houver indicação formal oriundo de um Centro de Toxicologia;
- evitar administração de qualquer medicamento por via oral antes de definido o quadro;
- não subestimar casos de tentativa de autoextermínio;
- não perder tempo na cena da ocorrência.

Fase Hospitalar

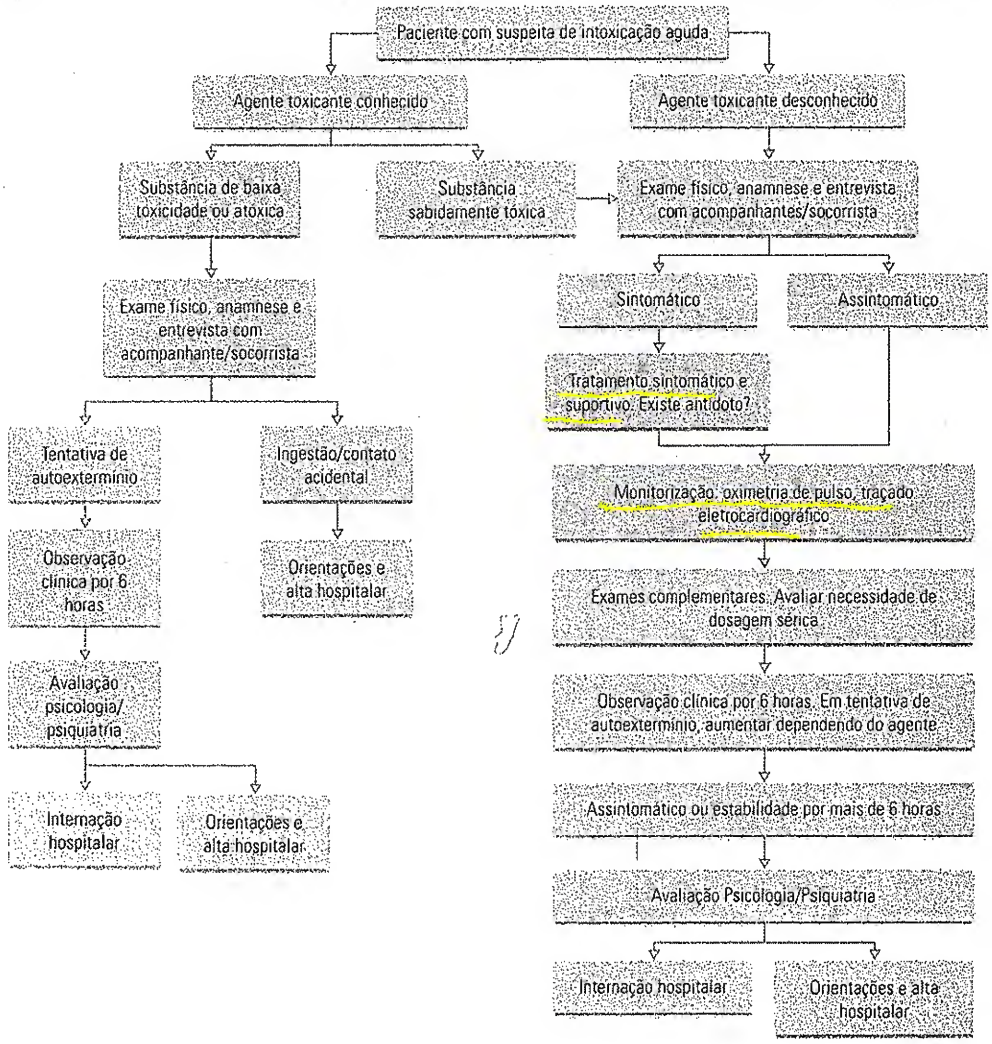


Figura 1.19 Abordagem do paciente intoxicado.

REFERÊNCIAS

1. Abdallah AH, Tye A. A comparison of the efficacy of emetic drugs and stomach lavage. Am J Dis Child. 1967 May;113(5):571-5.
2. Andrade Filho A, Amancio FF. Intoxicações exógenas mais freqüentes. In: Couto, RC, Botoni, FA, Serufo JC *et al.* Ratton Emergencias Medicas e Terapia Intensiva. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2005: 755-786.
3. Andrade Filho A, Carvalho FB, Zambrone FAD. Intoxicações agudas relacionadas ao trabalho. In: Mendes R. Patologia do Trabalho. 2ª Edição. Belo Horizonte: Atheneu, 2003:1599-1640.
4. Andrade Filho A, Lacerda JS. Intoxicações agudas. In: Nunes TA, Melo MCB, Souza C. Urgência e Emergência Pré-hospitalar, 2010: 313-19.
5. Andrade Filho A. Intoxicações Exógenas mais Freqüentes. In: Ratton, JLA. Medicina Intensiva. 2ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Atheneu,1997: 556-73.
6. Andrade Filho A, Moura AD. Abordagem inicial do paciente intoxicado. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na Prática Clínica. Belo Horizonte: Editora Folium, 2001: 01-21.
7. Bailey B. To Decontaminate or Not to Decontaminate? The Balance Between Potential Risks and Foreseeable Benefits. Clin Ped Emerg Med 2008; 9:17-23.
8. Barceloux D, McGuigan M, Hartigan-Go K. Poison Statement: Cathartics. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. J Toxicology Clin 1997; 35(7): 743-52.
9. Bond GR. The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: a state-of-the-art review. Ann Emerg Med. 2002 Mar;39(3):273-86.
10. Bradberry SM, Vale JA. Multiple-dose activated charcoal: a review of relevant clinical studies. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1995;33(5):407-16.
11. Brosntein, AC, Spyker DA, Cantilena LR, *et al.* 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. Clinical Toxicology, 48: 910-41, 2011.
12. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, *et al.* Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1999;37(6):753-7.
13. Burton BT, Bayer MJ, Barron L, *et al.* Comparison of activated charcoal and gastric lavage in the prevention of aspirin absorption. J Emerg Med. 1984;1(5):411-6.
14. Campolina D, Andrade Filho A, Dias MB. Intoxicações Exógenas. In: Darwich, RN. Condutas e Rotinas em Terapia Intensiva. Rio de Janeiro: Revinter, 2002: 333-50.
15. Campolina D, Andrade Filho A, Dias MB. Envenenamentos. In: Freire E. Trauma – a doença dos séculos. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2001: 2551-564.
16. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle – Urgências e Emergências 2012/13. Artes Médicas Ltda; 2012. Parte I – Cap 3, 26:43.
17. Campos JA, Costa DM, Oliveira JS. Intoxicações. In: Leão E, Côrrea EJ, Viana MB, Mota JAC. Pediatria Ambulatorial. 2ª Edição. Belo Horizonte: Cooperativa Editora e de Cultura Médica, 1989: 471-78.
18. Caraccio TR, Mofenson HC. Pharmacokinetics. In: Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 13-39.
19. Cardoso MFEC, Campolina D, Andrade Filho A. História, conceito e epidemiologia. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na Prática Clínica, Belo Horizonte: Editora Folium, 2001: 23-32.
20. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, *et al.* Position paper: Single-dose activated charcoal. Clin Toxicol (Phila). 2005;43(2):61-87.
21. Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1997;35(7):721-41.
22. Danel V, Henry JA, Glucksman E. Activated charcoal, emesis, and gastric lavage in aspirin overdose. Br Med J. 1988 May 28;296(6635):1507.
23. Dorrington CL, Johnson DW, Brant R. The frequency of complications associated with the use of multiple-dose activated charcoal. Ann Emerg Med. 2003 Mar;41(3):370-7.
24. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, *et al.* Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. Lancet. 2008 Feb 16;371(9612):579-87.
25. Forsberg S, Höjer J , Ludwigs ULF. Hospital mortality among poisoned patients presenting unconscious. Clinical Toxicology 2012; 50: 254–7.
26. Goldfarb DS. Principles and techniques applied to enhance elimination. In Nelson LS, Lewin NA,

Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9ed. New York: McGraw-Hill, 2011:135-47.

27. Graff S, Fruchtengarten LVG. Intoxicações exógenas. In: Guimarães HP, Lopes RD, Lopes AC. Tratado de medicina de urgência e emergência pronto-socorro e UTI, São Paulo: Editora Atheneu, 2011: 1613-25.

28. Gude AB, Hoegberg LCG. Techniques used to prevent gastrointestinal absorption. In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9ed. New York: McGraw-Hill, 2011:90-103.

29. Henry JA, Hoffman JR. Continuing controversy on gut decontamination. Lancet. 1998 Aug 8;352(9126):420-1.

30. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, *et al.* Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S829-61.

31. Hoffman RS, Goldfrank LR. O paciente com intoxicação exógena e alteração do nível de consciência – controvérsias sobre a utilização de um "coquetel do coma". JAMA 1997; 3215-29.

32. Homan CS, Ryan JG. Enhancement of elimination. In: Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 165-80.

33. Ilkhanipour K, Yealy DM, Krenzelok EP. The comparative efficacy of various multiple-dose activated charcoal regimens. Am J Emerg Med. 1992 Jul;10(4):298-300.

34. Jurgens G, Hoegberg LC, Graudal NA. The effect of activated charcoal on drug exposure in healthy volunteers: a meta-analysis. Clinical pharmacology and therapeutics. 2009 May;85(5):501-5.

35. Kent R. Activated charcoal for acute poisoning: one toxicologist's journey. J. Med. Toxicol. 2010; 6: 190-8.

36. Klaassen CD. Principles of Toxicology and Treatment of Poisoning. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996:63-75.

37. Krenzelock EP, Leikin JB. Approach to the poisoned patient. In: Disease-a-month 1996; 42 (9): 514-607.

38. Kulig K, Bar-Or D, Cantrill SV, *et al.* Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. Ann Emerg Med. 1985 Jun;14(6):562-7.

39. Liisanantti J, Kaukoranta P, Martikainen M, *et al.* Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. Resuscitation. 2003 Jan;56(1):49-53.

40. Linden CH. Considerações gerais na avaliação e no tratamento das intoxicações. In Irwin RS, Rippe JM. Terapia Intensiva. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010:1208-29.

41. Litovitz TL, Smilkstein M, Felberg L, *et al.* 1996 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 1997 Sep;15(5):447-500.

42. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011 Nov;14(6):610-7.

43. Mofenson HC, Caraccio TR, Brody GM. Initial evaluation and management of the poisoned patient. In: Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 63-164.

44. Mullins M, Froelke BR, Rivera MR. Effect of delayed activated charcoal on acetaminophen concentration after simulated overdose of oxycodone and acetaminophen. Clin Toxicol (Phila). 2009 Feb;47(2):112-5.

45. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, *et al.* Principles of managing the acutely poisoned or overdose patient. In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9ed. New York: McGraw-Hill, 2011:37-44.

46. Neuvonen PJ, Vartiainen M, Tokola O. Comparison of activated charcoal and ipecac syrup in prevention of drug absorption. Eur J Clin Pharmacol. 1983;24(4):557-62.

47. Olson KR. Activated charcoal for acute poisoning: one toxicologist's journey. J Med Toxicol. 2010 Jun;6(2):190-8.

48. Park JH, Shin SD, Song KJ, *et al.* Epidemiology and outcomes of poisoning-induced out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2012 Jan;83(1):51-7.

49. Pond SM, Lewis-Driver DJ, Williams GM, *et al.* Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomised controlled trial. Med J Aust. 1995 Oct 2;163(7):345-9.

50. Roy TM, Ossorio MA, Cipolla LM, *et al.* Pulmonary complications after tricyclic antidepressant overdose. Chest. 1989 Oct;96(4):852-6.

51. Saetta JP, March S, Gaunt ME, *et al.* Gastric emptying procedures in the self-poisoned patient: are we forcing gastric content beyond the pylorus? J R Soc Med. 1991 May;84(5):274-6.

52. Saetta JP, Quinton DN. Residual gastric content after gastric lavage and ipecacuanha-induced emesis in self-poisoned patients: an endoscopic study. J R Soc Med. 1991 Jan;84(1):35-8.

22031406

53. Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review. J Emerg Med. 2012 Apr;42(4):488-94.

54. Schwartsman S. Intoxicações Exógenas. In: Silva, Penildon. Farmacologia. Sexta Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002: 1226-32.

55. Shannon MW, Borron SW, Snook CP, Handel DA, Arias JC. Emergency management of poisonong. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. 4ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 13-62.

56. Shannon M. Ingestion of toxic substances by children. N Engl J Med. 2000 Jan 20;342(3):186-91.

57. Sinitox – Sistema Nacional de Informações Toxico Farmacológicas – Casos registrados de intoxicação e/ou envenenamento, 2009. Disponível em: http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=349. Acesso em: 02 julho 2012.

58. Smith SW, Ling LJ, Halstenson CE. Whole-bowel irrigation as a treatment for acute lithium overdose. Ann Emerg Med. 1991 May;20(5):536-9.

59. Tenenbein M, Cohen S, Sitar DS. Efficacy of ipecac-induced emesis, orogastric lavage, and activated charcoal for acute drug overdose. Ann Emerg Med. 1987 Aug;16(8):838-41.

60. Tenenbein M, Cohen S, Sitar DS. Whole bowel irrigation as a decontamination procedure after acute drug overdose. Archives of internal medicine. 1987 May;147(5):905-7.

61. Tenenbein M. Recent advancements in pediatric toxicology. Pediatr Clin North Am. 1999 Dec;46(6):1179-88, vii.

62. Urbano HCA, Andrade Filho A. Transporte do paciente grave. In: Guimarães HP, Lopes RD, Lopes AC. Tratado de medicina de urgência e emergência pronto-socorro e UTI, São Paulo: Editora Atheneu, 2011: 177-190.

63. Vale JA, Kulig K. Position paper: gastric lavage. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2004;42(7):933-43.

64. Vale JA. Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1997;35(7):711-9.

65. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, *et al.* 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 2004 Sep;22(5):335-404.

História, Conceitos e Epidemiologia 02

Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso
Délio Campolina
Adebal de Andrade Filho

A toxicologia é definida como a ciência que estuda os efeitos adversos provocados pelas substâncias químicas sobre os organismos vivos. Esse era o conceito aceito no início do século XX. Atualmente, essa definição deve ser ampliada: é uma ciência multidisciplinar que, além de estudar os efeitos adversos causados por agentes químicos no homem e no meio ambiente, investiga também as propriedades físico-químicas de cada substância e avalia a segurança de seu uso.

BREVE HISTÓRICO

Existem relatos de milhares de anos que mostram que o homem utilizava venenos animais e extraídos de plantas para a caça, a guerra e até mesmo para assassinatos. Muito cedo o homem teve que aprender a distinguir uma planta venenosa de uma que pudesse servir de alimento.

Por volta de 5000 a.C. há registro do imperador Shen Nung (conhecido como o pai da medicina chinesa) testando ervas para uso medicinal, tendo possivelmente morrido intoxicado por alguma delas (Fukushima, AR; Azevedo, FA, 2008).

O Papiro de Ebers, datado de cerca de 1500 a.C., contém informações sobre plantas venenosas e alguns metais, como o chumbo e o cobre.

Aos sumerianos da Mesopotâmia (1400 a.C.) são atribuídos textos citando magias e envenenamentos.

Os gregos antigos eram familiarizados com a toxicidade de metais, particularmente o arsênio. E em 492 a.C. usaram a planta cicuta para executar Sócrates. Na literatura grega há várias referências a venenos e a seu uso.

Hipócrates, no ano 400 a.C., relacionou vários agentes tóxicos e ainda esboçou alguns princípios de toxicologia clínica, como biodisponibilidade e superdosagem.

Mitridates VI (114 – 63 a.C.) viveu com constante receio de ser envenenado e por isso estudou de maneira intensa os antídotos podendo ser considerado um precursor deste tipo de tratamento.

Dioscorides, médico grego (40 – 90 d.C.) a serviço do Império Romano, fez a primeira tentativa de classificação de venenos, que permaneceu como modelo por 16 séculos. Ele reconheceu o valor do uso de substâncias emetizantes no tratamento dos envenenamentos e de ventosas no empeçonhamento por venenos de serpentes.

Ao longo da história, há vários relatos de suicídio em que a vítima utilizou "conhecimentos toxicológicos" para obter êxito em seu intento. Durante o Império Romano, os venenos foram amplamente utilizados com a finalidade de matar, principalmente no meio político, fazendo com que as intoxicações adquirissem caráter de "epidemia". Algumas figuras do Império, receosas de serem vítimas de envenenamento, tomavam baixas doses dos venenos mais comuns para "adquirirem resistência" contra eles. Em 82 d.C., foi promulga-

da a *Lex Cornelia*, que legalizava o uso de drogas e venenos, na tentativa de diminuir o número de casos de intoxicação. Aqui se faz necessária uma observação: parte dos óbitos atribuída a envenenamento provavelmente se deveu a doenças infecto-contagiosas desconhecidas na época.

No início do Renascimento, novamente os italianos trouxeram a arte do envenenamento para o apogeu, determinando elevado número de assassinatos, principalmente no meio político. Nessa época, em Roma, foi formado um clube de mulheres casadas e ricas que se reuniam para matar os seus maridos envenenados.

O ápice da prática de envenenamentos na França é representado pela comercialização dos serviços de *Catherine Deshayes*, também conhecida como La Voisine, que eram oferecidos aos nobres. Essa senhora foi condenada à morte por matar mais de 2.000 crianças envenenadas, entre outras vítimas. Paracelsus (1493-1541), médico alquimista, formulou várias teorias a respeito de toxicologia que são de interesse dos estudantes de toxicologia e farmacologia até hoje; dele é a mais conhecida frase da toxicologia que diz que o que diferencia o veneno do medicamento é a dose.

Os perigos ocupacionais associados a metais pesados foram reconhecidos durante o século XV. Em 1700, Ramazzini publicou dissertação sobre doenças de mineiros, tecelões, gráficos e oleiros, na qual abordava questões de toxicologia ocupacional.

No século XIX, foram sintetizados agentes, como o fosgênio e o gás mostarda, que seriam usados na Primeira Guerra Mundial como arma química. No final do século XIX, o número de novas substâncias disponíveis no comércio era muito alto e também cresceu o número de reações adversas e intoxicações. A determinação do potencial toxicológico dessas substâncias tornou-se o suporte da ciência da toxicologia praticada atualmente.

A toxicologia evoluiu rapidamente no século XX, principalmente nos períodos de guerra (I e II Guerras Mundiais, Coreia, Vietnã, Irã/Iraque e Guerra do Golfo, por exemplo). O conhecimento sobre venenos vegetais, animais e sintetizados em laboratório cresceu assustadoramente. Infelizmente, o número de antídotos eficazes não experimentou aumento tão importante, mas as bases científicas para o tratamento da vítima de intoxicação evoluíram bastante.

A história mostra em várias fases da humanidade envenenamentos e "envenenadores" que ficaram muito conhecidos. A seguir citam-se alguns em diferentes épocas, em pontos diversos do planeta e em circunstâncias muito específicas: Tofanna (Itália, 1653 – 1723) acusada de mais de 600 homicídios com arsênio, Mary Ann Cotton (Inglaterra,1832 – 1873) matadora em série que também utilizou arsênio para matar mais de 21 pessoas, Reverendo Jim Jones foi responsável por 914 óbitos de seus seguidores na Guiana, após forçá-los a ingerir mistura de benzodiazepínico e cianeto, Harold Shipman (Inglaterra, 1946 – 2004), médico inglês que matava clientes com opioides e mais recentemente Shoko Asahara (Japão, 1955 – 2004) arquiteto do atentado ao metrô de Tóquio, em 1995, com o gás Sarin (fosforado) causando intoxicação em mais de 5.000 pessoas, sendo que 984 foram classificados clinicamente como moderados ou graves e 12 morreram (Shannon MW, 2007).

Relatos de intoxicações são conhecidos no Brasil há vários séculos. Os índios brasileiros possuíam alguma informação sobre venenos de origem animal e vegetal e o escravo negro trouxe seu ancestral conhecimento pertinente das práticas e religiões de sua terra, e o português, contribuiu com o conhecimento europeu da época (Fukushima, AR; Azevedo, FA, 2008).

Do ponto de vista de organização do conhecimento toxicológico no Brasil, na década de 50, passa a ser matéria de estudo, de pesquisa e de ensino (Fukushima, AR; Azevedo, FA, 2008). Em 1972 foi criada a Sociedade Brasileira de Toxicologia (SBTOx) que, entre outros objetivos, congrega profissionais e organizações interessadas no desenvolvimento da toxicologia. O Ministério da Saúde criou, em 1980, o Sistema de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), com o objetivo de consolidar números de atendimentos nos Centros de Informação Toxicológica (CIT), que poderia fornecer dados realistas a respeito do assunto (número de intoxicações, envenenamentos e reações adversas).

Em 2001 foi criada a Associação Brasileira de Centros de Informações e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos (ABRACIT) com os objetivos de sistematização, ampliação e difusão de conhecimentos técnico-científicos no campo da toxicologia, visando à prevenção, ao

controle e ao tratamento adequado dos acidentes, riscos e danos de natureza toxicológica. Em 2005 foi criada a Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat), coordenada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Esses centros prestam assistência e informação à população e aos profissionais de saúde. Muitas vezes com limitação de recursos humanos e materiais. Encontra-se em tramitação final no Conselho Federal de Medicina processo de regulamentação de área de atuação em Toxicologia Médica, assim como a criação de Residência em Toxicologia e inserção da toxicologia no Sistema Único de Saúde.

No Quadro 2.1 estão relacionados os CITs e CIATs do Brasil; Alguns podem ser contatados pelo Disque Intoxicação – 0800 722 6001.

Quadro 2.1 Telefones de contato dos CITs e CIATs do Brasil

CITs e CIATs do Brasil	Telefone
Ceatox – Centro de Assistência Toxicológica (São José do Rio Preto)	(17) 3201-5000 ramal 1380
CEATOX – HCFMUSP	(11) 3069-8800 / 3069-8671
Centro de Assistência Toxicológica – CEATOX (Botucatu)	(14) 3815-3048 / 3811-6017 / 3811-6034
Centro de Assistência Toxicológica da Paraíba	(83) 3224-6688 / 3216-7007
Centro de Assistência Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG)	(83)3321-1855 / 3321-5853
Centro de Assistência Toxicológica de Cascavel	(45) 3321-5261 / 0800-645-1148
Centro de Assistência Toxicológica de Fortaleza	(85) 3255-5050 / 3255-5012
Centro de Assistência Toxicológica de Pernambuco	(81) 3181-5595
Centro de Assistência Toxicológica de Presidente Prudente	(18) 3908-3379 /39084422 / 0800-7226001
Centro de Atendimento Toxicológico de Marília	(14) 3433-8795 / 3402-1744 Ramal 1008
Centro de Atendimento Toxicológico -TOXCEN (Vitória)	(27) 3137-2400 / 3137-2406 / 0800- 283 9904
Centro de Controle de Envenenamentos de Curitiba	(41) 3330-4470
Centro de Controle de Intoxicação – Santos	(13) 3222-2878
Centro de Controle de Intoxicações de Londrina	(43) 3371-2244 / 3371-2668 / 3371-2669
Centro de Controle de Intoxicações de Maringá	(44) 2101-9127
Centro de Controle de Intoxicações de Niterói	(21) 2629-9021 / 2717-0148 / 2717-0521
Centro de Controle de Intoxicações de Ribeirão Preto	(16) 3602-1190
Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo	(11) 5012-2399
Centro de Controle de Intoxicações de Taubaté	(12) 3632-6565
Centro de Controle de Intoxicações do Rio de Janeiro	(21) 2573-3244 / 0800-722 6001
Centro de Controle de Intoxicações/FCM/Unicamp	(19) 3521-7573
Centro de Informação e Assistência Toxicológica do DF	(61) 3325-6512 / 0800-6446774
Centro de Informação Toxicológica – Aracaju	(79)3259-3645 / 3216-2677 /0800 722 001
Centro de Informação Toxicológica de Natal	(84) 3232-7969
Centro de Informações Antiveneno – CIAVE (Salvador)	(71) 3387-4343 / 3387-3414/ 0800-284 4343
Centro de Informações Anti-Veneno – Ciave-MT (Cuiabá)	(65) 3617-7800

Continua...

...continuação

Quadro 2.1 Telefones de contato dos CITs e CIATs do Brasil

CITs e CIATs do Brasil	Telefone
Centro de Informações e Assistência Toxicológica – HGF (Fortaleza)	(85)3101-7077
Centro de Informações Tóxico-Farmacológicas de Goiás	(62)3291-4350 / 3201-4110
Centro de Informações Toxicológicas – CITOX (Teresina)	(86)3221-9608
Centro de Informações Toxicológicas de Belém	(91)3249-6370 / 3259-3749 / 3201-6622
Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina	(48)3721-8085 / 0800-643-5252
Centro de Informações Toxicológicas do Amazonas	(92)3622-1972 / 3621-6502
Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul	(51)2139-9200
Centro de Intoxicação do Hospital Municipal de São José dos Campos	(12)3901-3400 Ramal 3512
Centro Integrado de Vigilância Toxicológica-CIVITOX-MS (Campo Grande)	(67)3386-8655
Instituto Butantan	(11)3726-7222 / 3726-79626
SINITOX/CICT/FIOCRUZ	(21)3865-3247 / 3865-3246
Centro de Informações e Assistência Toxicológica – CIAT-BH	(31)3239-9308 / 3224-4000 / 3239-9390

Nos dias de hoje, a multidisciplinaridade da toxicologia é evidente, principalmente nos campos ocupacional, ambiental e no risco toxicológico de medicamentos. Novas tecnologias têm sido desenvolvidas no que se refere à nanotoxicologia e à ecotoxicologia. Existem leis que estabelecem os limites e padrões toxicológicos, a análise de risco, que tem sido exigida em protocolos experimentais e/ou epidemiológicos. O desenvolvimento da Toxicologia Genética e Toxicologia Genômica tem ênfase especial nos processos de mutagênese e carcinogênse.

CONCEITOS

Alguns conceitos são muito úteis na toxicologia para tomada de decisões frente a um paciente que ingeriu uma substância potencialmente tóxica. A seguir são relacionados os conceitos farmacológicos mais comuns, em ordem alfabética.

- **biodisponibilidade**: indica o percentual da substância que atinge a circulação sistêmica após a sua administração, absorção e inativação por enzimas hepáticas (fenômeno da primeira passagem);
- **dose Letal 50 (DL50)**: é a dose suficiente para matar 50% dos animais expostos ao agente tóxico. Trata-se de conceito de pouco valor para a prática clínica. Ele é baseado na mortalidade de animais. Existe grande variedade de resposta de acordo com a espécie de animal testada, não podendo ser extrapolada com 100% de fidelidade para seres humanos e não mede respostas idiossincrásicas;
- **dose letal mínima (DLM)**: raramente tem valor na avaliação de um paciente intoxicado, mas indica o potencial tóxico do agente toxicante;
- **fenômeno da primeira passagem**: é a transformação que algumas drogas sofrem no fígado depois de absorvidas pelo intestino, durante a primeira passagem pela circulação portal. As drogas podem ser ativadas ou inativadas pelo fenômeno da primeira passagem. Os tiofosforados, por exemplo, tornam-se ativos após a primeira-passagem;
- **índice terapêutico**: é a relação entre a dose necessária para produzir o efeito terapêutico desejado e a dose que desencadeia efeitos adversos. Mostra a margem de segurança da droga, mas não prevê a resposta individual. Medicamentos com reduzido índice terapêutico têm pequena diferença entre a dose terapêutica e a dose tóxica e são menos seguros. Os benzoadiazepínicos, por exemplo, têm índice terapêutico muito mais alto que o do fenobarbital, ou seja, são mais seguros e, em caso de superdosagem, têm menos chance de levar a quadro grave ou a óbito;

- indução e inibição enzimática: algumas drogas têm a capacidade de alterar a função enzimática, aumentando ou diminuindo o metabolismo e, consequentemente, o *clearance* de outras substâncias ou dela própria. A indução enzimática é decorrente do aumento da síntese do P450, NADPH-citocromo-C-redutase e outras enzimas envolvidas no metabolismo de drogas. Geralmente essa indução está relacionada ao uso prolongado da substância. Principais substâncias indutoras: fenobarbital, organoclorados, fenitoína, etanol e rifampicina. As principais inibidoras: cimetidina, cetoconazol, isoniazida, dicumarol, dissulfiram e fenotiazinas;
- meia-vida: é o tempo necessário para reduzir à metade a concentração sanguínea de determinada droga;
- nível sérico terapêutico: é a concentração sérica na qual se obtém o efeito terapêutico esperado;
- pKa: é o pH no qual uma substância apresenta seu percentual máximo na forma ionizada. Esse dado pode ser usado com o objetivo de se aumentar a taxa de excreção renal de uma substância, como o fenobarbital, por exemplo;
- volume de distribuição (Vd): é o volume de líquido necessário para conter a quantidade total da substância no corpo na mesma concentração presente no plasma. Ele representa a relação entre a quantidade da substância no corpo e a concentração da substância no plasma. Esse conceito é importante para ajudar a definir a eficácia de hemodiálise em determinadas intoxicações, quanto menor o volume de distribuição, mais efetiva será a diálise. Um exemplo de droga com pequeno volume de distribuição é o lítio (Vd = 0,7 a 1 L/kg) e a digoxina representa o grupo de substâncias com grande volume de distribuição (Vd > 5 L/kg).

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA UNIDADE DE TOXICOLOGIA DO HOSPITAL JOÃO XXIII (CIAT-BH)

Entende-se por epidemiologia o estudo dos fatores que influenciam na difusão e propagação de doenças numa determinada população, sua frequência, distribuição e evolução, visando à sua prevenção e/ou ao controle. Com base em estudos epidemiológicos é possível desenvolver estratégias voltadas para a saúde da comunidade.

Segundo a Lei Orgânica da Saúde nº 8.080, de 19/09/90, entende-se por vigilância epidemiológica um conjunto de ações que proporcionam o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças ou agravos. A qualidade e disponibilidade dos dados atualizados são fatores primordiais para a atuação dos órgãos competentes, visando à prevenção e minimização dos agravos. Todo profissional de saúde deve ser sensibilizado da importância da notificação desses agravos.

A seguir, dados referentes aos casos atendidos na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII (FHEMIG, Belo Horizonte, MG) de 1994 a 2011. Embora sejam dados regionais, tem-se observado dados semelhantes em diversos estados com relação à distribuição dos agentes toxicantes e acidentes por animais peçonhentos Nesses 17 anos foram atendidos 178.688 pacientes nas instalações do pronto socorro do Hospital João XXIII. É importante ressaltar que nem todos os pacientes eram vítimas de intoxicação, envenenamento ou de reações adversas, já que eventualmente, após o atendimento, a hipótese diagnóstica original não é confirmada.

A distribuição por agentes tóxicos, sexo (Figura 2.1), circunstância e taxa de mortalidade tem mantido a proporcionalidade ao longo dos anos (Quadro 2.2).

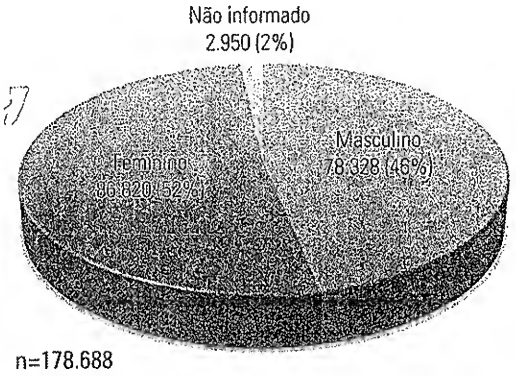


Figura 2.1 Distribuição por sexo dos pacientes atendidos na UT-HJXXIII de 1994 a 2011.

As intoxicações medicamentosas são mais comuns em mulheres, enquanto que os acidentes por animais peçonhentos são mais frequentes em

homens. A causa dessa diferença, muito provavelmente, está relacionada a atividades profissionais e de lazer que expõem mais os homens que as mulheres a esse tipo de agente.

Quadro 2.2 Agentes causadores de acidentes e intoxicações atendidos na UT- HJXXIII- CIATBH de 1994 a 2011

Agente	Pacientes	%
Medicamentos	56.991	31,9
Animais peçonhentos*	31.000	17,3
Animais não peçonhentos**	23.410	13,1
Praguicidas	24.294	13,6
Cáusticos	15.270	8,5
Plantas	4.053	2,3
Miscelânea***	23.670	13,3
Total	178.688	100

*inclui serpentes, aranhas, lagartas, escorpiões, abelhas, vespas, marimbondos, mamangava e formigas; ** inclui serpentes não peçonhentas, aranhas não identificadas e sem clínica característica e diversos insetos; *** inclui cosméticos, alimentos, tintas, vernizes, produtos automotivos, solventes, drogas ilícitas, álcoois, reações adversas a medicamentos e outros com menor incidência.

O número de atendimentos na faixa etária menor de um ano é de 2% (Figura 2.2) e com maior incidência de picadas por animais peçonhentos, reações adversas e erro de administração de medicamentos. De um a cinco anos (idade em que a criança começa a deambular e interagir mais com o meio) observa-se o maior pico de atendimentos nesta série. Nesta faixa etária predominam as intoxicações acidentais, decorrente de acidentes corrosivos, ingestão de produtos de limpeza e de toalete, intoxicações medicamentosas e acidentes provocados por animais peçonhentos. No entanto, o maior número dos casos de intoxicação atendidos neste período está concentrado em adultos jovens.

Os medicamentos são responsáveis por quase um terço dos casos atendidos (Figura 2.3), provavelmente pela facilidade de obtenção desses agentes e pelo seu armazenamento inadequado nos domicílios, o que facilita o acesso de crianças e de indivíduos com alguma instabilidade emocional que predisponha à tentativa de autoextermínio. A apresentação dos frascos e rótulos similares pode levar a engano e, consequentemente, administração de drogas não indicadas para aquele paciente, podendo desencadear reações adversas e/ou intoxicação.

Os benzodiazepínicos representam 21% de todas as intoxicações medicamentosas (Figura 2.4). Geralmente são intoxicações benignas, exceto se estiverem associados a outros depressores do sistema nervoso central (SNC), como fenobarbital, etanol e antidepressivos tricíclicos. O fenobarbital é responsável por quadros mais graves e associados à longa permanência hospitalar. Contribuí com 8% dos casos de intoxicações medicamentosas.

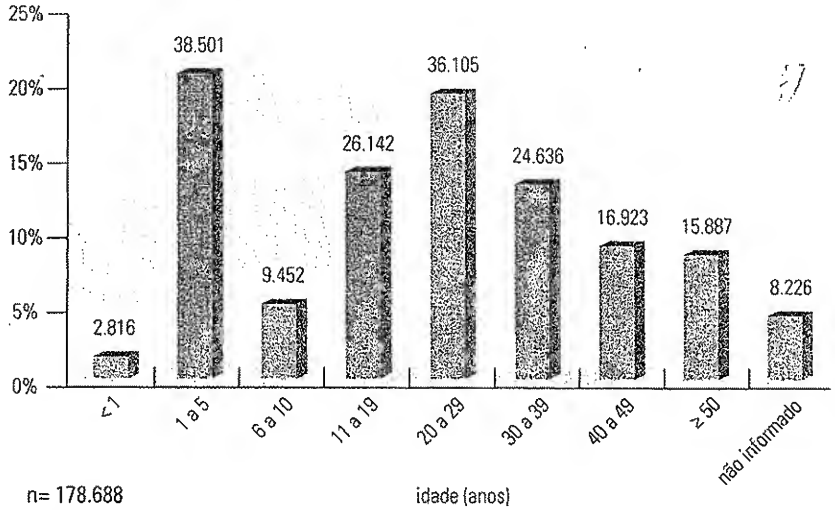


Figura 2.2 Distribuição por faixa etária dos pacientes atendidos na UT-HJXXIII 1994 a 2011.

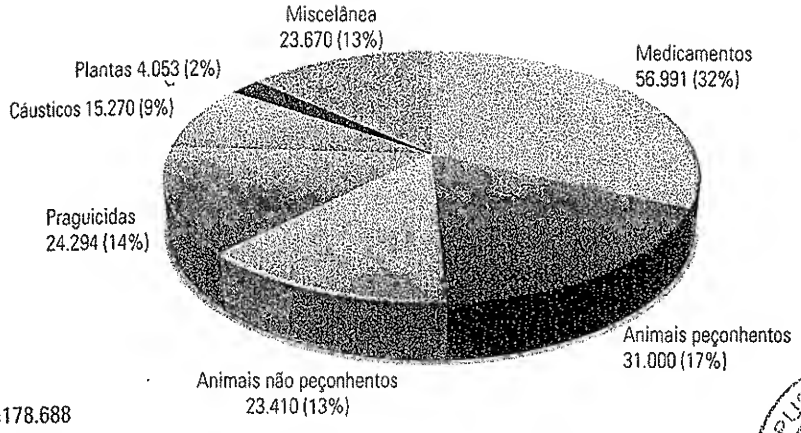


Figura 2.3 Distribuição por agentes atendidos na UT-HJXXIII de 1994 a 2011.

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

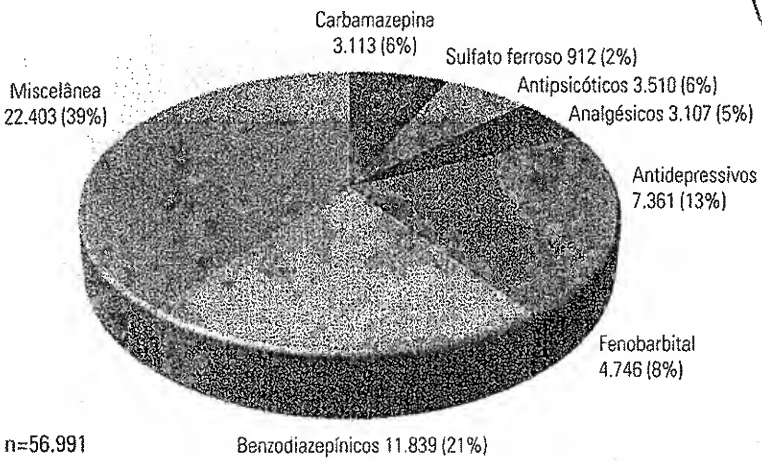


Figura 2.4 Atendimentos decorrentes da exposição a medicamentos na UT-HJXXIII de 1994 a 2011.

Os antidepressivos tricíclicos são causadores de intoxicação grave e somam 13% dos quadros provocados por medicamentos. O sulfato ferroso apresenta baixa incidência de intoxicação (2%), mas tem importância devido à gravidade do quadro. Essa intoxicação acomete principalmente crianças. No grupo dos analgésicos estão incluídos os salicilatos, a dipirona e o paracetamol (este vem apresentando um crescimento importante desde meados da década de 90). Entre as outras drogas que causaram intoxicações, destacam-se: digoxina, fenitoína, lítio, antibióticos, inibidores de monoaminoxidase, beta-bloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio.

Os escorpiões são responsáveis por grande parte (cerca de 59%) dos acidentes provocados por animais peçonhentos atendidos na UT – HJXXIII (Figura 2.5), sendo a espécie *Tityus serrulatus* a mais frequente. Acomete todas as faixas etárias, mas apresenta maior gravidade em crianças menores de sete anos. Entre os acidentes com himenópteros (9%), os acidentes com abelhas e marimbondos são mais frequentes. Eventualmente esses acidentes envolvem enxames de abelhas que levam alto número de vítimas às unidades de pronto-atendimento simultaneamente.

O número de acidentes atendidos na UT – HJXXIII provocados por serpentes representam 9% do total de casos relacionados a animais peçonhentos e as aranhas 6%. Os acidentes botrópicos e crotálicos são os mais frequentes causados pelas serpentes e, entre as aranhas, a armadeira.

As intoxicações por praguicidas (Figura 2.6) incluem os produtos de uso doméstico e os de uso agropecuário. Entre eles, os grupos dos organofosforados (16%) e dos carbamatos (20%) são os que merecem mais destaque devido à sua frequência e gravidade.

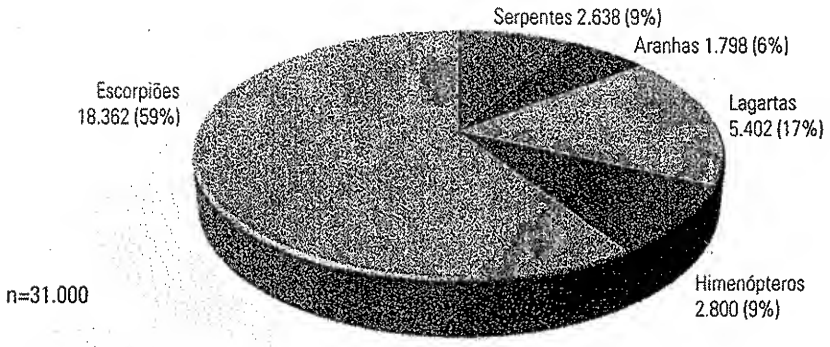


Figura 2.5 Acidentes provocados por animais peçonhentos atendidos na UT-HJXXIII de 1994 a 2011.

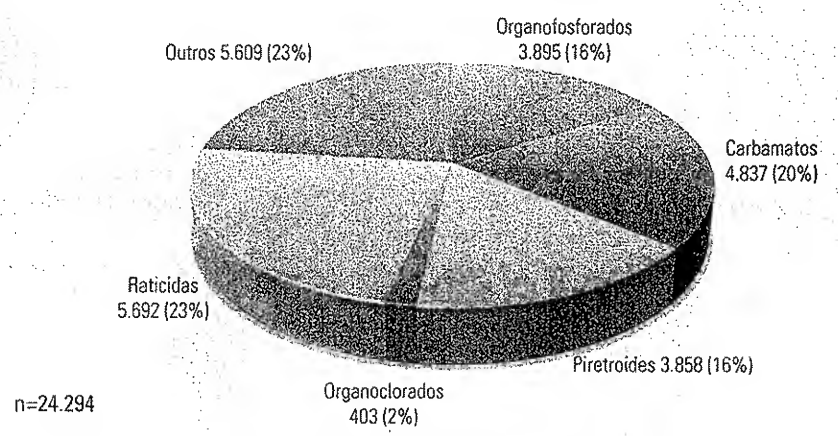


Figura 2.6 Casos de intoxicação por praguicidas atendidos na UT-HJXXIII de 1994 a 2011.

Entre os carbamatos, o mais frequente causador de intoxicação é o *aldicarb* (chumbinho), tóxico potente que provoca quadros graves. Entre os raticidas, predominam os cumarínicos, que raramente produzem casos graves. Outros raticidas potentes como fluoracetato de sódio, cianeto, arsênio e estricnina cada vez são mais raros em nosso meio. Os piretroides são os pesticidas menos tóxicos para o homem. A baixa incidência das intoxicações por inseticidas organoclorados é consequência da proibição da sua comercialização no mercado brasileiro.

No item "Outros" da Figura 2.6 destacam-se os fungicidas, herbicidas (paraquat, glifosato), desinfetantes agroindustriais e outras classes de inseticidas como amitrazina, por exemplo.

Grande parte dos casos de acidentes cáusticos (Figura 2.7) atendidos de 1994 a 2011 (43%) foi causada por água sanitária (hipoclorito de sódio a 2%), agente pouco potente e que produz quadros benignos na maioria das exposições. Esse alto número de acidentes pode ser atribuído à disponibilidade do produto em quase todos os lares. Sua maior importância está no número de casos, e não na gravidade. A soda cáustica contribui com percentual importante (12%) e está relacionada a casos mais graves. Ela ainda é muito usada em nosso meio para produção de sabão caseiro, limpeza de fornos e desentupimento de pias. Os ácidos (11%) mais comumente associados a intoxicações são o muriático, o sulfúrico e o fluorídrico.

As intoxicações por plantas (Figura 2.8) são responsáveis por 2% do total de casos atendidos na UT–HJXXIII. A maioria deles é de baixa gravidade. Cerca de 42% é causado por plantas ricas em cristais de oxalato de cálcio (comigo-ninguém-pode, antúrio, copo-de-leite, entre outras). São quadros leves que se restringem à sintomatologia gastrintestinal e, mais raramente, a comprometimento de vias aéreas superiores (estes com potencial gravidade). Em miscelânea se destaca o pinhão-paraguaio, uma castanha que leva a vômitos e diarreia. Em crianças pode levar à desidratação grave. Os vegetais beladonados, que correspondem a 3% dos casos, são usados como alucinógenos (trombeteira, por exemplo).

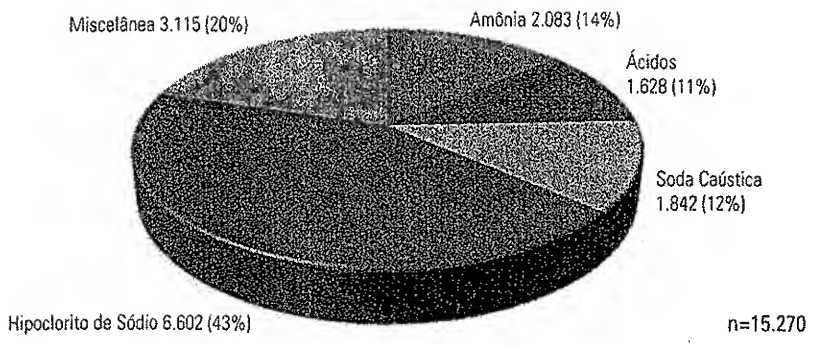


Figura 2.7 Acidentes cáusticos atendidos na UT-HJXXIII de 1994 a 2011.

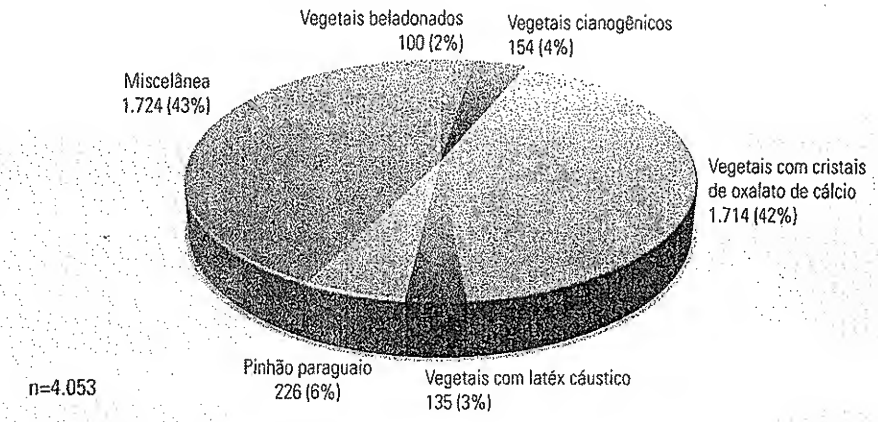


Figura 2.8 Intoxicações por plantas atendidos na UT-HJXXIII de 1994 a 2011.

A planta cianogênica mais comum em nosso meio é a "mandioca-brava", que pode levar a quadros graves, mas é rara. O aspecto das plantas aguça a curiosidade das crianças, o que faz com que seja a faixa etária mais acometida. Outras plantas frequentemente relacionadas à intoxicação são: espirradeira, mamona, chapéu-de-napoleão e buchinha paulista. Esta última com alta incidência nas tentativas de aborto.

O levantamento das circunstâncias (Figura 2.9) em que aconteceu o acidente ou a intoxicação é feito durante o atendimento a partir de pergunta direta ao paciente e/ou acompanhante ou baseando-se nas evidências encontradas durante o exame físico. Sendo assim, estes números podem não refletir a realidade. Acredita-se que a incidência de abuso de drogas ilícitas seja mais alta que os 4% notificados. Os casos de origem acidental (54%) estão relacionados a acidentes provocados por animais peçonhentos e produtos químicos (pesticidas e cáusticos). Em quase um quarto do total de atendimentos foi revelada a intenção de sucídio, que, também pode ser um dado falseado para mais ou para menos.

As notificações por acidentes de trabalho não são muito frequentes na UT-HJXXIII, atingindo o total de 5%. Representado como "Outros" estão os erros de administração, as reações de hipersensibilidade, as tentativas de aborto e homicídio e a violência interpessoal.

Dos 178.688 atendimentos realizados no período de 1994 a 2011, 84,3% receberam alta hospitalar em boas condições. Em 9,4% dos casos não foi possível acompanhar a evolução e a taxa de mortalidade total foi de 0,4%.

Como se pode observar no Quadro 2.4, 65% dos óbitos foram decorrentes de tentativa de autoextermínio. Supõe-se que isso ocorra porque a vítima geralmente escolhe venenos mais potentes, ingere mais quantidades e pode, deliberadamente retardar o acionamento de serviço pré-hospitalar ou procura de ajuda médica.

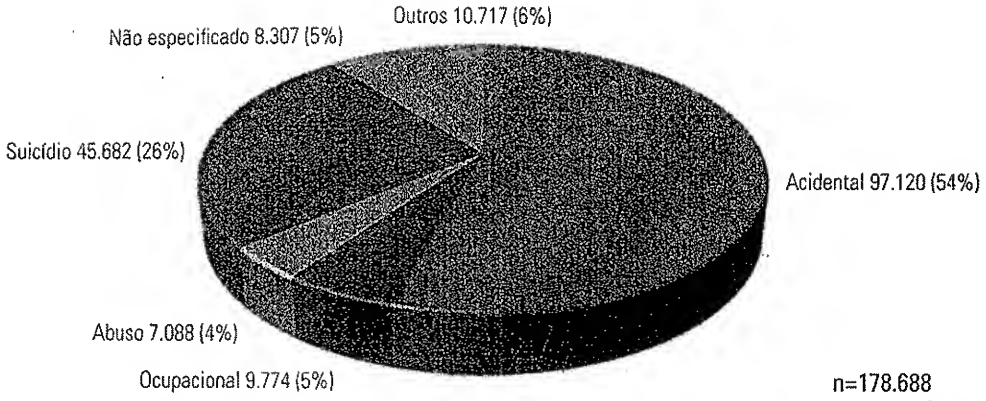


Figura 2.9 Circunstâncias em que ocorreram as exposições que levaram os pacientes a procurarem a UT-HJXXIII de 1994 a 2011.

Quadro 2.3 Evolução dos pacientes atendidos na UT-HJXXIII-CIATBH de 1994 a 2011

Evolução	Casos	%
Alta	150.679	84,3
Óbito	712	0,4
Não especificado	27.297	15,3
Total	178.688	100,0

Quadro 2.4 Óbitos notificados na UT-HJXXIII-CIATBH de 1994 a 2011

Evolução	Casos	%
Autoextermínio	460	65
Acidental	129	18
Ocupacional	24	3
Abuso	35	5
Não especificado	64	9
Total	712	100

Dos 712 óbitos registrados, neste período, 243 foram causados por praguicidas, 185 por medicamentos, 77 por animais peçonhentos, 56 por cáusticos, 50 por drogas ilícitas e 101 por associação de agentes (Figura 2.10).

Analisando os 492 casos de óbito por tentativa de autoextermínio há predomínio dos pesticidas (49,8%) e dos medicamentos (36,9%) (Figura 2.11).

Alguns fatores contribuem para mascarar os números referentes a intoxicações, envenenamentos, abuso de drogas e reações adversas:

- óbito que ocorre antes do atendimento médico (diminui falsamente a taxa de mortalidade por esta causa);

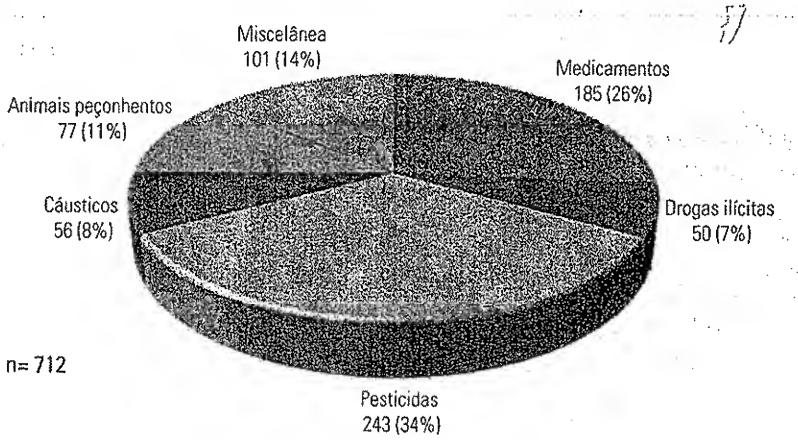


Figura 2.10 Óbitos notificados na UT-HJXXIII (1994 a 2011), segundo agente causador.

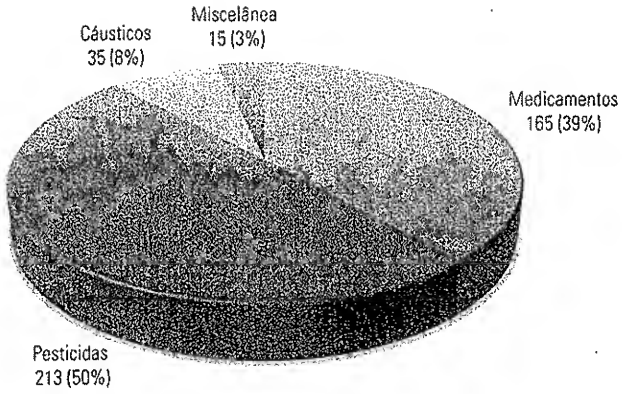


Figura 2.11 Agente causador dos óbitos nas tentativas de autoexterminio atendidos na UT-HJXXIII de 1994 a 2011.

- omissão da vítima e/ou dos familiares, eventualmente, da circunstância que levou ao quadro de intoxicação (abuso de drogas, tentativa de autoextermínio);
- falta do diagnóstico pela equipe médica e/ou não identificação da causa;
- não notificação de acidentes de trabalho entre outros.

O conhecimento da prevalência dos casos da região de origem do paciente, principalmente em relação aos acidentes por animais peçonhentos e praguicidas, é de grande importância para a condução dos casos e tomada de decisão nas situações onde se tem história pobre, que são frequentes em unidades de pronto-atendimento.

REFERÊNCIAS

1. Azevedo FA. A Toxicologia e o Futuro. Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, 2010 out, 3(3).
2. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle:Urgências e Emergências 2012/13. 24ed. Artes Médicas Ltda; 2012: 26-43.
3. Campolina D, Sato As, Dias MB. Acidentes provocados por contatos com animais peçonhentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle: Urgências e Emergências 2012/13. Artes Médicas Ltda; 2012: 13-26.
4. Caraccio TR, Morfenson HC. Pharmacokinetics. In: Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:13-39.
5. Cardoso MFEC, Campolina D, Andrade Filho A. História, Conceitos e Epidemiologia. In Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na Prática Clínica. Belo Horizonte: Folium, 2001:23-32.
6. Fukushima AR, Azevedo FA. História da Toxicologia. Parte I – breve panorama brasileiro. Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, vol.1, nº1, out, 2008.
7. Gallo MA. History and Scope of Toxicology. In Klaassen CD. Essentials of Toxicology. General Principles of Toxicology. 2ed. New York: McGraw-Hill, 2010:1-3.
8. Klaassen CD. Principles of toxicology and treatment of poisoning. In Brunton LL. Lazo JS. Parker KL. eds. Goodman & Gilmans. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11ed. McGraw-Hill, 2006:1739-51.
9. Lei Orgânica da Saúde no 8.080 de 19/09/90 disponibilizado em: http://www2.cml.pr.gov.br/lef/LF8080.htm.
10. Rio Grande do Sul. Secretaria de Saúde. Centro de Informação Toxicológica. Toxicovigilância – Toxicologia Clínica: dados e indicadores relacionados. Rio Grande do Sul: 2009/2010. Porto Alegre: CIT/RS; 2011. p.81.
11. Shannon MW. The History of Toxicology. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. 4ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 03-11.
12. Wax PM. Historical principles and perspectives. In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9ed. New York: McGraw-Hill, 2011:18-27.
13. Wax PM. Toxicologic plagues and disasters in history. In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9ed. New York: McGraw-Hill, 2011:01-17.

Abelhas e Vespas – Himenópteros 03

Cláudia Luíza Pena Hatem
Kênia de Castro Macedo
Adebal de Andrade Filho

Os insetos são os animais terrestres mais numerosos e amplamente distribuídos do planeta. Na ordem *Hymenoptera*, da classe *Insecta*, estão as três famílias de importância médica que são *Apidae, Vespidae e Formicidae* incluindo, respectivamente, as abelhas, vespas e formigas. Neste capítulo são abordados os acidentes por abelhas e vespas.

A incidência verdadeira dos acidentes por himenópteros é desconhecida devido ao sub-registro da maioria dos casos leves a moderados, que são tratados em domicílio. Os casos geralmente atendidos em hospitais referem-se aos acidentes mais graves, envolvendo múltiplas picadas ou casos de anafilaxia.

Nos Estados Unidos, em média, 40 mortes atribuídas diretamente a picadas de himenópteros são relatadas anualmente, número aproximadamente três vezes mais alto que os relacionados a acidentes por serpentes. Acredita-se que estatísticas atuais possam ser superiores, provavelmente pela não identificação de mortes súbitas ocorridas em ambiente externo, de causas não esclarecidas, que poderiam ter sido secundárias a acidentes graves por picada de insetos. Estudos *post mortem* têm detectado IgE específica para venenos de himenópteros em 50% dessas vítimas, comparado a apenas 6% na população geral.

De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN Net), em 2010 foram notificados no Brasil 7.161 acidentes por abelhas, dos quais 27 evoluíram para óbito.

A maioria dos óbitos relacionados a acidentes por picadas de insetos (60%) deve-se a complicações respiratórias e ocorre geralmente na primeira hora após o acidente. Cerca de 50% dos pacientes que morrem vítimas de acidentes com insetos desconhecem sensibilização prévia ao veneno de himenóptero.

ACIDENTES POR PICADA DE ABELHAS

As abelhas pertencem à superfamília *Apoidea*, composta de cerca de 20.000 espécies distribuídas em nove famílias. No Brasil, a única espécie existente é a *Apis mellifera*, que é popularmente conhecida como abelha africanizada, ou simplesmente abelha-de-mel. Essa abelha é, na realidade, um híbrido resultante do cruzamento de abelhas europeias e africanas.

As abelhas africanizadas caracterizam-se principalmente pelo marcante comportamento defensivo, com ataques em massa, considerado por leigos como "alta agressividade", o que lhes atribuiu o apelido de *killer-bees*, ou abelhas assassinas. Além do elevado número de ferroadas, sua maior persistência em continuar o ataque ao inimigo, mesmo que ele se afaste da colmeia, é também bastante típico. Outras características consistem em intensa atividade forrageira (que lhes confere alta produtividade), comportamento enxameatório e mais

resistência às pragas ou doenças, determinantes de seu maior poder de migração e adaptação em ambientes diversos. Essas abelhas são também mais rápidas, mais ativas e mais excitáveis do que as abelhas europeias. As abelhas africanizadas de nosso país produzem cinco vezes mais ferormônios (substância de alarme) do que as europeias (Figura 3.1).

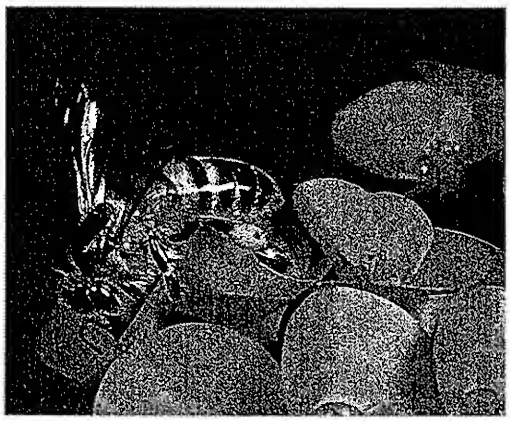


Figura 3.1 Abelha africanizada. Foto: Roberto Murta.

HISTÓRICO

A apicultura no Brasil teve início em 1839, com a introdução das abelhas-pretas, ou alemãs (*Apis mellifera mellifera*), entretanto, a atividade não teve o desenvolvimento esperado. As abelhas africanas (*Apis mellifera scutellata*) chegaram ao Brasil em 1956, trazidas da África pelo geneticista Dr. Keer, que estudava a raça das abelhas a serviço do governo, para buscar explicação para a baixa produção apícola. O estoque genético importado da África para os estudos, por um acidente, foi perdido pela retirada das telas excluidoras da colmeia por um apicultor visitante. Atualmente, as abelhas africanizadas dominam toda a América do Sul, América Central e parte da América do Norte. Constituem-se de poli-híbridos resultantes do cruzamento natural entre as africanas e as raças existentes em cada região e herdam, na maioria das vezes, as características morfológicas e comportamentais da espécie africana.

Trabalhos estrangeiros referentes a acidentes por insetos descrevem o Brasil como responsável pela africanização das abelhas e, consequentemente, pelo aumento dos acidentes envolvendo tais insetos. Entretanto, na realidade, as principais consequências da africanização das abelhas no Brasil foram o aprimoramento das técnicas apícolas e o aumento da produção, resultado de estudos estimulados pela necessidade de melhor conhecimento dessa espécie. O problema das abelhas poderia ser abordado com o melhoramento genético das mesmas e com programas de seleção para aproveitar as características positivas desses insetos, como é feito com qualquer material biológico.

COMPOSIÇÃO DO VENENO

O veneno das abelhas é uma importante arma para sua defesa e da colônia. Uma única picada pode matar outros insetos. Em humanos, pode causar desde efeitos locais leves a sistêmicos graves. O veneno é uma mistura complexa de substâncias farmacológicas e bioquimicamente ativas, como enzimas, peptídeos ativos, aminas, entre outras, cada qual exercendo algum tipo de atividade tóxica ou efeito potencializador. A composição do veneno das abelhas africanizadas e das abelhas europeias é a mesma. A gravidade dos acidentes envolvendo abelhas africanizadas deve-se às características do seu ataque, já referidas anteriormente. Alem disto, casos fatais relacionados à picada de abelha estão mais frequentemente associados a reações alérgicas da vítima do que ao envenenamento propriamente dito (Quadro 3.1).

Quadro 3.1 Componentes do veneno e efeitos tóxicos

Componentes	Atividade tóxica
Fosfolipase A2 e melitina	Bloqueadores neuromusculares e ação destrutiva sobre membranas biológicas – hemólise e rabdomiólise
Apamina	Neurotoxina de ação motora
Cardiopeptídeo não tóxico	Ação semelhante de drogas beta-adrenérgicas de propriedades antiarrítmicas
Peptídeo MCD	Degranulador de mastócitos
Histamina e serotonina	Produção de dor, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular dos capilares – facilita penetração das toxinas do veneno
Hialuronidase	Facilita absorção do veneno ao destruir estruturas do tecido conectivo

A presença de proteínas alergênicas no veneno e consequente capacidade de ativação do sistema imune e produção de IgE contribuem para a vigência de sensibilização de alguns indivíduos após contato com o veneno. Os principais alérgenos são as proteínas de maior peso molecular: fosfolipase, melitina e hialuronidase. Essa sensibilização predispõe, futuramente, a reações de hipersensibilidade imediata caso haja novo contato com o alérgeno, o que pode modificar a apresentação do quadro clínico.

A prevalência de alergia a himenópteros tem sido estimada em 1 a 3% na população geral nos EUA. A frequência de exposição tem sido atribuída como maior determinante da sensibilização. Os apicultores apresentam mais alergia ao veneno de abelha do que a população geral. Interessantemente, tem-se demonstrado que a exposição excessiva confere proteção. Apicultores que toleram mais de 50 picadas anualmente desenvolvem menos sensibilidade (talvez por produção de IgG). O intervalo entre acidentes parece ter relação também com mais possibilidade de sensibilização. Quanto mais curto o intervalo entre os acidentes, mais alto o risco de anafilaxia. Indivíduos atópicos não têm risco mais alto de desenvolverem reações anafiláticas secundárias à picada de insetos do que a população geral, apesar de apresentarem com mais frequência alterações respiratórias, como broncoespasmo.

DIAGNÓSTICO E QUADRO CLÍNICO

A identificação do acidente, na maior parte dos casos, é fácil, já que a dor torna-se palpável e o inseto é geralmente visualizado pelo paciente. O local da picada de abelha é rapidamente identificado pelo ferrão preso na pele da vítima. Essa autotomia, ou perda do aparelho inoculador, é característica das abelhas. Vítimas de enxame às vezes chegam ao pronto-atendimento com abelhas nas narinas, boca, ouvidos e cabelos.

A intensidade das manifestações clínicas pode variar de quadros benignos, com discretas reações locais, a quadros graves, incluindo choque anafilático. Essa variabilidade depende de fatores como número de picadas, local acometido, poder toxigênico e alergizante das proteínas inoculadas, dose de veneno inoculada e, principalmente, da sensibilidade individual. O número de picadas, ao contrário do que se pensa, não é o principal fator relacionado à gravidade dos acidentes. Há casos de morte com apenas uma picada de abelha.

O acidente mais frequente é aquele no qual o indivíduo não sensibilizado é acometido por poucas picadas, manifestando apenas dor intensa, seguida de reação inflamatória local com eritema e calor. As reações locais geralmente iniciam-se em alguns minutos após a picada e podem permanecer por várias horas ou dias. A área mostra uma zona central clara, onde normalmente é encontrado o ferrão, circundado por um halo avermelhado. Essa situação é resolvida, na maioria das vezes, sem participação médica. Alguns pacientes podem desenvolver reações locais mais graves, com edema progressivo acometendo todo o membro ou extremidade, que geralmente manifesta-se mais tardiamente (em torno de 24-48 horas) e pode levar semanas para desaparecer. Essas reações mais extensas frequentemente são erroneamente diagnosticadas e tratadas como celulite. Infecções raramente complicam picadas de insetos.

Indivíduos previamente sensibilizados podem manifestar reação de hipersensibilidade imediata, com sinais e sintomas de anafilaxia. O quadro pode ser desencadeado por uma picada apenas. Clinicamente, as manifestações de anafilaxia secundária à picada de insetos são indistinguíveis de reações anafiláticas por outras causas. Decorrem da liberação dos mediadores químicos após ligação da IgE com o antígeno específico na superfície dos mastócitos teciduais e basófilos circulantes. Os mediadores químicos liberados causam principalmente aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e efeitos sobre a musculatura lisa, responsáveis pelas alterações clínicas observadas. O início do quadro geralmente é rápido, em segundos ou minutos após a picada, e aparece, na maioria dos casos, no máximo em 30 minutos. Não há ordem fixa para o aparecimento dos sinais e sintomas, os quais podem instalar-se de forma gradativa ou catastrófica. O desfecho pode ser fatal e o melhor prognóstico está associado à identificação precoce da anafilaxia e à abordagem terapêutica rápida e adequada.

O surgimento súbito de alterações de pele ou mucosas, de graus variáveis, o comprometimento de vias aéreas/respiratório e o comprometimento circulatório, associados à história recente de exposição ao alérgeno (picada de abelha), são as

bases do diagnóstico de anafilaxia. Entretanto, as manifestações clínicas podem ser diversas, conforme Quadro 3.2.

No acidente com múltiplas picadas (mais de 100 picadas), há inoculação de grande quantidade de veneno. A vítima desenvolve quadro tóxico generalizado, secundário às ações do veneno, denominado síndrome de envenenamento. As manifestações iniciais da síndrome de envenenamento são indistinguíveis das reações anafiláticas agudas, mas podem associar-se a agitação psicomotora, convulsões e coma. As medidas terapêuticas adotadas são idênticas.

Esses pacientes podem evoluir para insuficiência renal aguda (IRA) em 48 a 72 horas. Na maior parte das vezes, a IRA resulta de necrose tubular aguda tóxico-isquêmica. Raramente ocorre por efeito nefrotóxico direto do veneno ou por nefrite intersticial. A rabdomiólise instala-se rapidamente. Há deposição de mioglobina na urina, o que a torna escura e em alguns casos provoca a IRA. Junto com o comprometimento respiratório são as causas mais comumente relacionadas a óbito. Pode haver também comprometimento hepático.

Há relato na literatura de um paciente, no México, que sobreviveu a ataque maciço com mais de 2.000 picadas de abelhas africanizadas. Ele apresentou a síndrome de envenenamento, com quadro de choque acompanhado de insuficiência renal aguda e comprometimento da função hepática. Recebeu alta hospitalar 21 dias após o acidente e sequelas neurológicas, renais ou hepáticas não foram observadas em meses de acompanhamento posterior (Figura 3.2).

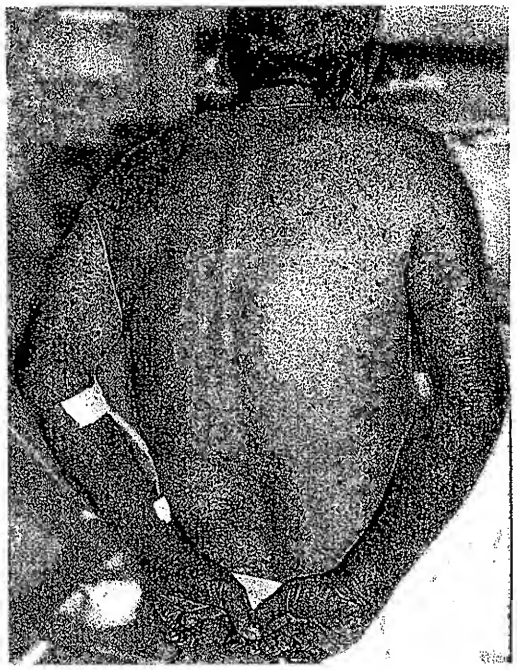


Figura 3.2 Paciente com múltiplas picadas de abelhas (aproximadamente 400).

Embora raros, casos de comprometimento cardíaco secundário a reações alérgicas causadas por picadas de abelhas também estão descritos na literatura. Mais especificamente, ocorrem vasoespasmo coronariano e infarto agudo do miocárdio, associados à ativação da cadeia de hipersensibilidade e indução de degranulação dos mastócitos. Esses quadros têm sido descritos desde 1991 como síndrome de Kounis.

Quadro 3.2 Manifestações clínicas das reações anafiláticas

Local	Reação	Sinais e sintomas
Pele	Urticária Angioedema	Prurido, edema em extremidades, perioral e/ou periorbital; lesões urticariformes, calor local
Trato respiratório	Rinite Edema de laringe Broncoespasmo	Edema de mucosa, edema de cordas vocais, estridor laríngeo, congestão nasal, rinorreia, tosse, rouquidão, taquidispneia, crepitações e sibilos, hipoxemia com consequente confusão mental, agitação ou perda de consciência
Aparelho cardiovascular	Hipotensão Arritmias	Síncope, fraqueza, palpitações, taquicardia, hipotensão, alterações no ECG, choque
Trato gastrintestinal	Contrações da musculatura lisa	Náuseas, vomitos, dor abdominal, diarreia, distensão abdominal
Olhos	Conjuntivite	Lacrimejamento, inflamação conjuntival

Fonte: Adaptado de: Hollingsworth HM, 1996.

Anormalidades tardias, como vasculites, neurites, nefrose, encefalite e doença do soro, também podem acontecer associadas a acidentes por picadas de insetos. Em alguns casos, a anafilaxia precede essas reações. Os sintomas normalmente iniciam dias ou semanas após o acidente. A doença do soro, caracterizada por urticária, dor articular e febre, pode ser percebida aproximadamente sete a 10 dias após a picada. Fatores imunogênicos são sugeridos pelos achados consistentes de imunoglobulina específica contra veneno de insetos nesses indivíduos.

LABORATÓRIO

Exames laboratoriais são úteis para acompanhamento de pacientes graves. Podem ser verificados leucocitose com neutrofilia e desvio para a esquerda e trombocitopenia. Níveis de creatinofosfoquinase (total e fração MB) e de aspartato-aminotranferase costumam estar elevados nas primeiras horas em casos de intensa rabdomiólise. Elevação de bilirrubinas (hemólise), mioglobinúria (rabdomiólise) e, em fase mais tardia de comprometimento renal, alterações de ureia e creatinina também são observadas. Ionograma e gasometria arterial serão úteis na abordagem dos distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-básicos. O nível sérico de lactato é importante parâmetro para avaliação da eficácia do tratamento do choque.

Eletrocardiograma deve ser realizado de rotina nos pacientes com múltiplas picadas, para detecção de arritmias e sinais sugestivos de isquemia do miocárdio.

TRATAMENTO

As medidas iniciais do tratamento devem ser definidas pelos sinais e sintomas evidenciados no exame clínico do paciente à admissão.

- quadros leves a moderados: pacientes que apresentarem sintomas e reações locais em pele e mucosas, sem comprometimento sistêmico, receberão anti-histamínico oral ou intramuscular e analgésicos, se necessário. A aplicação de compressa gelada diminui a dor e pode ser usado. Pode ser considerado também o uso de corticoterapia oral de curta duração nos pacientes que apresentem fenômeno inflamatório local muito intenso. A infecção secundária não é frequente, mas pode ocorrer e, neste caso, está indicado antibiótico sistêmico;
- quadros graves: nos casos mais graves, como reações anafiláticas ou anafilactoides, ou mesmo na síndrome de envenenamento, o mais importante é reconhecer os sinais e sintomas. Reação anafilática é sempre condição de absoluta emergência e a abordagem terapêutica da anafilaxia por picada de abelha não difere da utilizada para os casos de anafilaxia de qualquer etiologia. O objetivo do tratamento é a manutenção da oxigenação e perfusão de órgãos vitais, o bloqueio da ação dos mediadores já liberados e o impedimento da continuidade do processo.

A medida inicial é a aplicação do ABC: vias aéreas, respiração e circulação. Deve ser garantida via aérea pérvia, oferecer oxigenioterapia em alto fluxo (máscara facial com reservatório e oxigênio 10 a 12 L/min) e, de acordo com a necessidade, devem ser instituídas medidas adicionais como intubação endotraqueal ou cricotireoidotomia de urgência. Todos os pacientes devem ser, assim que possível, monitorados no mínimo com oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva e eletrocardiografia contínua. Em caso de choque, devem ser puncionados dois acessos venosos periféricos calibrosos e iniciada infusão intravenosa rápida de solução salina isotônica (NaCl 0,9%) na dose de 20 mL/kg em crianças e 500 a 1.000 mL em adultos.

A adrenalina é a droga de primeira linha para tratamento dos casos graves, devendo ser imediatamente utilizada, concomitantemente às medidas descritas. Ela reverte a vasodilatação periférica e reduz o edema, além de provocar broncodilatação, aumentar a força de contração miocárdica e reduzir a liberação de histamina e leucotrienos. A via subcutânea é a mais indicada nos casos moderados. A via intramuscular também pode ser usada. A via intravenosa é reservada para os casos mais graves, com repercussão hemodinâmica. Cada dose deve ser de 0,01 mL/kg em crianças e 0,3 mL da solução 1:1.000 em adultos e pode ser repetida a cada cinco a 15 minutos, caso não ocorra melhora dos sintomas. Se o comprometimento hemodinâmico persistir, refratário à fluidoterapia, pode ser necessária infusão contínua de adrenalina intravenosa na sala

de emergência ou, de preferência, em unidade de terapia intensiva.

As principais drogas de segunda linha no tratamento dos casos graves são os anti-histamínicos, os corticosteroides e os broncodilatadores (beta-agonistas). Quanto aos inibidores H_1-anti-histamínicos, como a difenidramina e a prometazina, não há fortes evidências na literatura para indicar seu uso, entretanto, teoricamente eles podem reduzir a vasodilatação e a broncoconstrição mediadas pela histamina e têm o benefício de serem seguros. Inibidores H_2, como a ranitidina, também podem ser usados como coadjuvantes na emergência e há relatos de que o uso associado de anti-histamínicos H_1 e H_2 é mais efetivo que seu uso isolado, especialmente em casos de hipotensão. Os glicocorticosteroides, como a hidrocortisona ou a metilprednisolona, devem ser administrados não com o intuito de tratar a emergência, e sim de reduzir a duração e intensidade das reações. A nebulização com beta-agonistas, como o salbutamol, deve ser utilizada quando houver persistência de sintomas característicos de broncoespasmo, principalmente em pacientes previamente asmáticos.

Nos casos de múltiplas picadas (síndrome de envenenamento), na presença de rabdomiólise com elevação significativa dos níveis séricos de creatinofosfoquinase (> 5.000 UI), deve ser iniciada alcalinização de urina e diurese forçada para prevenir insuficiência renal. No caso de insuficiência renal aguda, considerar tratamento dialítico (Quadro 3.3).

Quadro 3.3 Drogas utilizadas no tratamento de acidentes por abelhas

Classe da Droga	Droga	Dose	Via e intervalo	Efeitos Colaterais	Contra-indicações e Cuidados
Alfa-agonista	Adrenalina (1:1000) 1 mL = 1 mg	Adulto: 0,3 mL a 0,5 mL/dose. Criança: 0,01 mL/kg (min 0,1; máx 0,5 mL/dose)	SC (via preferencial) a cada 5 a 10 min, se necessário (total 3 aplicações)	Ansiedade, tremores, palpitações, taquicardia, hipertensão, arritmias	Contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a droga, portadores de arritmias cardíacas e glaucoma de ângulo fechado
Anti-histamínico Antagonista H_1	Difenidramina Comp. 25 e 50 mg Sol. oral 12,5 mg/5 mL Amp. 10 ou 50 mg/mL	Adulto: 25-50 mg Criança: 1-2 mg/kg	IM, IV ou VO 6/6 h	Mais comuns: sonolência e sedação intensa. Outros: agitação, vômitos, fraqueza, tremores, excitação, ataxia, euforia, diplopia, alucinações. Efeitos tropínicos em altas doses ou em pacientes sensíveis	Contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo agudo, depressão do SNC, obstrução gastrintestinal ou urinária
	Prometazina Amp. 50 mg/2 mL Comp. 25 mg	Adulto: 25-50 mg Criança: 0,1-0,5 mg/kg/dose			
	Dexclorfeniramina Comp. 2 mg Sol. Oral 2 mg/5 mL	Adulto: 2-4 mg Criança: 0,15-0,3 mg/kg/dia	VO 6/6 h		
Anti-histamínico Antagonista H_2	Ranitidina Comp. 150 e 300 mg Sol. Oral 15 mg/mL Amp. 25 mg/mL	Adulto: 50 mg/dose. Criança 1-2 mg/kg/dose	IV de 6/6h infusão lenta, diluída em ABD	Diarreia, cansaço, tonteira, Cefaleia, vômito, sedação, dor abdominal, mal-estar, *rash* cutâneo, mialgia. Raros: aplasia medular, pancreatite	Cuidado com interações medicamentosas: cimetidina retarda metabolismo de algumas drogas (ex: warfarin, fenitoína)

Continua...

... continuação

Classe da Droga	Droga	Dose	Via e Intervalo	Efeitos Colaterais	Contra-indicações e Cuidados
Corticoides	Hidrocortisona Amp. 100 ou 500 mg	Adulto: 100-200 mg. Criança: – 10 mg/kg – dose de ataque – 5 mg/kg – manutenção	IV de 6/6 h por 24-48 h	Efeitos sistêmicos relacionam-se a corticoterapia prolongada, retardo de crescimento, ganho de peso, retenção de água e sódio, hipertensão, hiperlipidemia, hiperglicemia, imunossupressão, aumento do apetite, entre outros	Cautela em indivíduos com úlcera péptica, cardiopatia, hipertensão com ICC, infecções, parasitoses, diabetes, osteoporose, glaucoma
	Metilprednisolona Amp. 125 mg/2 mL e 500 mg/8 mL	Adulto: 50-125 mg/dose. Criança: -2 mg/kg – dose de ataque. 0,5-1,0 mg/kg – manutenção	IV de 6/6 h por 24-48 h		
	Prednisona (casos leves) Comp. 5 e 20 mg	Adulto. Criança: 2 mg/kg/dia	VO 24/24 horas		
Beta-agonistas	Salbutamol ou fenoterol *spray* (100 mcg/jato)	2 a 4 jatos/dose para adultos ou crianças	IN de 20/20, 3 aplicações. Manter de 1/1h se persistirem os sintomas	Taquicardia, tremores, irritabilidade, sudorese, arritmia, vômitos e outros	Arritmia cardíaca, taquicardia causada por intoxicação digitálica

Reações locais leves e moderadas: anti-histamínico VO ou IM + analgésico – considerar uso de corticoide
Reações graves: choque anafilático
- Imediato suporte cardiorrespiratório: ABC – vias aéreas, respiração e circulação
- Oxigenioterapia – se necessário, intubação ou cricotireoidostomia e ventilação mecânica
- Acesso venoso e infusão de volume
- Monitorização ECG, oxímetro de pulso, controle de diurese e controle de pressão arterial
- Adrenalina subcutânea – *droga de primeira linha*
- Hipotensão refratária a volume: considerar uso de adrenalina venosa contínua e, se necessário, outras drogas vasoativas
- Drogas coadjuvantes: anti-histamínicos e corticoides IV
- Broncoespasmo persistente (após adrenalina) – utilizar broncodilatadores de ação rápida (beta-agonistas) em *spray* ou micronebulização. Pode ser associado brometo de ipratrópio. Não é indicado o uso de aminofilina, considerando que seu efeito broncodilatador é menor que o dos beta-agonistas, que não foi demonstrado benefício em seu uso nas crises agudas de asma em adultos e que está associada a efeitos adversos potencialmente fatais.

Remoção do Ferrão

A remoção do ferrão deve ser realizada o mais rápido possível. Quanto mais curto o tempo entre a picada e a remoção do ferrão, menor a quantidade de veneno inoculada. Em casos mais graves, essa medida deve ser realizada após estabilização do paciente. Mesmo havendo relato de que todo o veneno é inoculado em até dois minutos após a picada, é recomendada a remoção do ferrão, independentemente do tempo do acidente.

A remoção deve ser feita, de preferência, com lâmina de bisturi, canivete ou faca, com a parte não cortante rente à pele, de baixo para cima. Na primeira edição deste livro recomendava-se que a retirada dos ferrões não fosse realizada com movimentos e pinça, mas há evidências de que isto é irrelevante. O aconselhamento aos pacientes e socorristas sobre o tratamento imediato de picadas de abelhas deve enfatizar remoção rápida, sem preocupação com o método de remoção. Após a retirada, proceder à assepsia local para evitar infecção secundária.

Não existe soroterapia específica para esses tipos de acidentes. Não há indicação para profilaxia antitetânica.

ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

Pacientes vítimas de poucas picadas devem ser observados por período mínimo de 12 horas após o acidente. Os que apresentaram manifestações graves de anafilaxia, especialmente crianças, idosos ou pacientes com doença de base, devem ser observados em regime hospitalar e, se necessário, admitidos em unidade de tratamento intensivo para monitorização e tratamento adequados. O mesmo é recomendado para os pacientes vítimas de múltiplas picadas, mesmo aqueles assintomáticos após o acidente. Há relato de vítima de ataque maciço que manifestou alterações em exames laboratoriais 18 horas após ter sido picado. A única manifestação clínica, até então, era dor local. Recomenda-se, nestes casos, período mínimo de 72 horas de observação.

ACIDENTES POR VESPAS

Existem cerca de 20 a 25 mil espécies de vespas. Vulgarmente, são também conhecidas por marimbondo, marimbondo-cavalo e vespão. Constroem seus ninhos geralmente em telhados e forros das casas. As vespas são atraídas por perfumes e substâncias doces e frequentemente tornam-se agressivas quando expostas a esses estímulos. Só atacam quando são molestados por pessoas ou animais. Nos EUA, a principal causa de reações alérgicas em picadas de insetos tem sido atribuída às vespas (Figura 3.3).

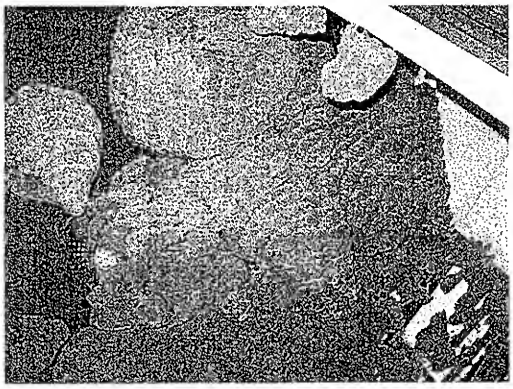


Figura 3.3 Ninho de marimbondos dentro de uma casa.
Foto cedida por Regina Elena Pegoraro Ferreira, Itabirito – MG.

COMPOSIÇÃO DO VENENO

A composição do veneno das vespas é ainda pouco conhecida. Constitui-se também de mistura de substâncias (proteínas, aminas) com propriedades tóxicas e alergênicas, podendo, da mesma forma que o veneno das abelhas, causar acidentes e sensibilizar vítimas. Há diferenças entre os venenos de vespas e abelhas. Embora ambos contenham hialuronidase, fosfatase ácida e fosfolipase, a melitina e fosfolipase A_2 (toxinas mais potentes do veneno) só estão presentes em venenos de abelhas. Pacientes que são alérgicos a picadas de vespas raramente o são ao veneno de abelhas. Mas há registro de reação cruzada com venenos de vespas de espécies diferentes.

QUADRO CLÍNICO

Não difere daquele descrito nos acidentes por picadas de abelhas, embora neste acidente não seja encontrado ferrão no local. Os quadros variam de leves, com reações locais, a graves, com reações sistêmicas, incluindo choque anafilático. A maioria dos acidentes caracteriza-se por quadros benignos.

TRATAMENTO

O tratamento a ser utilizado é o mesmo recomendado para os acidentes por picadas de abelhas.

IMUNOTERAPIA – DESSENSIBILIZAÇÃO

Os médicos responsáveis pelo atendimento nos serviços de urgência e emergência devem ter conhecimento da existência e indicação da dessensibilização e referenciar os pacientes vítimas de reações graves ou anafiláticas, secundárias a picada de insetos, a serviços especializados em alergia. A imunoterapia é altamente efetiva (90-98%) na prevenção de anafilaxia subsequente em pacientes de risco. Há controvérsias ainda em relação a quais pacientes devem ser dessen-

sibilizados. A maioria dos autores concorda que as vítimas de acidentes graves devem receber acompanhamento posterior. Acidentes leves com reação local não têm indicação e os moderados podem ou não receber o tratamento. Outros fatores como risco ocupacional, intervalo entre os acidentes, comorbidades, inabilidade de atendimento próprio ou difícil acesso à rede médica podem influenciar na decisão de indicação da imunoterapia. Pacientes que desenvolveram "doença do soro" induzida pelo veneno podem ter risco aumentado de anafilaxia posterior e devem ser referenciados para acompanhamento. Na dúvida da indicação, consultar especialista no assunto.

Existem testes específicos para demonstrar e confirmar a história de alergia e que são essenciais na consideração do tratamento. Um deles é o RAST – detecta presença de IgE específica para abelhas ou vespas no soro de pacientes. Deve ser aconselhado também o uso de pulseiras de alerta em pacientes com risco de anafilaxia quando em viagens, passeios ou escola. Existem no mercado várias preparações de adrenalina com doses ajustadas para serem utilizadas por pacientes sabidamente com risco de desenvolverem reações anafiláticas após estímulo conhecido ou anafilaxia idiopática. Esses pacientes devem ser treinados na autoadministração de adrenalina subcutânea.

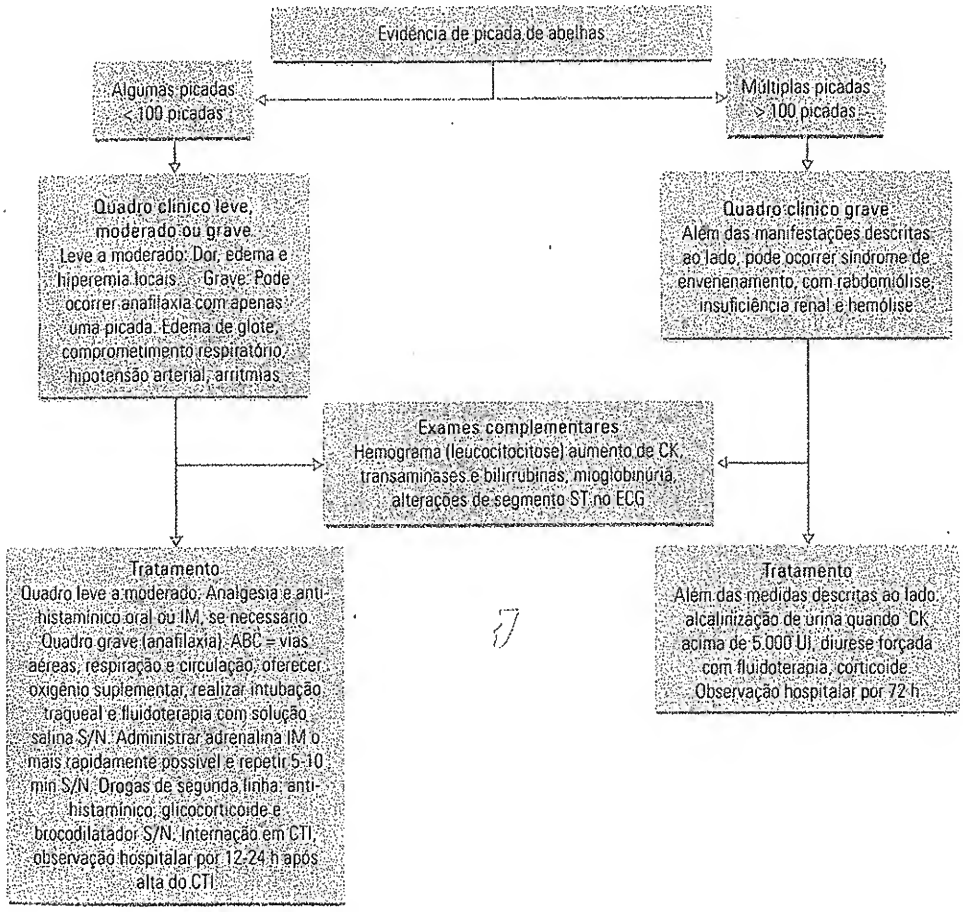


Figura 3.4 Abordagem inicial da vítima de picada por abelhas.

REFERÊNCIAS

1. Ariue BK. Multiple Africanized bee stings in a child. Pediatrics. 1994 Jul;94(1):115-7.
2. Barraviera B. Acidentes por Abelhas e Vespas. Em: Barraviera B, ed. Venenos animais, uma visão integrada. Rio de Janeiro. Editora EPUC; 1994. p.339-44.
3. Soar J, Pumphrey R, Cant A, *et al.* Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. Resuscitation. 2008 May;77(2):157-69.
4. Oliveira FA, Guimarães JV, Reis MA, Teixeira VP. Acidente humano por picadas de abelhas africanizadas. Rer. Soc. Bras. Med. Trop. 2000; 33(4): 403-5.
5. Diaz-Sanchez CL , Lifshitz-Guinzberg A, *et al.* Survival after massive (>2000) africanized honeybee stings. Arch. Inter. Med., 158:925-7, 1998.
6. Dimitrios ZM, Pavlos NS, Michael NZ, *et al.* Acute anterior myocardial infarction after multiple bee stings. A case of Kounis syndrome. International Journal of Cardiology 134 (2009) e129–e131.
7. Ewan PW. Venom allergy. BMJ. 1998 May 2;316(7141):1365-8.
8. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2009 Oct;124(4):625-36; quiz 37-8.
9. Gonçalves LS, Stort AC. A africanização das abelhas *Apis mellifera* nas Américas-II. Em Barraviera B, ed. Venenos animais, uma visão integrada. Rio de Janeiro: Editora EPUC, 49-63, 1994.
10. Hollingsworth HM, *et al.* Anaphylaxis. In: Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FP, eds. Intensive Medical Care. Third edition. EUA: Little, Brown and Company, 2401-11, 1996.
11. Kolecki P. Delayed toxic reaction following massive bee envenomation. Ann Emerg Med. 1999 Jan;33(1):114-6.
12. Maltzman JS, Lee AG, Miller NR. Optic neuropathy occurring after bee and wasp sting. Ophthalmology. 2000 Jan;107(1):193-5.
13. Medeiros CR, França FOS. Acidentes por abelhas e vespas. In Cardoso JLC, França FOS, Wen FH *et al.* Animais peçonhentos no Brasil. São Paulo, Sarvier: 2003: 243-251.
14. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Fundação Nacional de Saúde, 65-73, 1998.
15. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, *et al.* Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. J Allergy Clin Immunol. 2004 Oct;114(4):869-86.
16. Netto JC, Gobbi N, Malaspina . Biologia e técnicas de manejo de abelhas e vespas. Em Barraviera B, ed. Venenos animais, uma visão integrada. Rio de Janeiro: Editora EPUC,173-191,1994.
17. Palma MS, Brochetto Braga MR. Venenos de *Hymenoptera* Sociais: Coleta, composição, bioquímica e mecanismo de ação. Em: Barraviera B, ed. Venenos animais , uma visão integrada. Rio de Janeiro. Editora EPUC, 251-8, 1994.
18. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, *et al.* The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol. 2010 Sep;126(3):477-80 e1-42.
19. Reisman RE. Insects Stings. New England J Med, 331: 523-7, 1994.
20. Schumacher MJ, Egen NB. Significance of Africanized bees for public health. A review. Archives of internal medicine. 1995 Oct 23;155(19):2038-43.
21. Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB, *et al.* World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3):587-93 e1-22.
22. Stort AC, Gonçalves LS. A africanização das abelhas "Apis mellifera" nas Américas-I. Em: Barraviera B, ed. Venenos animais, uma visão integrada. Rio de Janeiro: Editora EPUC, 33-47, 1994.
23. Thomas JD, Thomas KE, Kazzi ZN. Sorpions and stinging insects. In Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 440-454.
24. Tunney, FX . Stinging Insects. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds. Clinical management of poisoning drug overdose. Philadelphia: WB Saunders Company, 359-64, 1998.
25. Visscher PK, Vetter RS, Camazine S. Removing bee stings. Lancet. 1996 Aug 3;348(9023):301-2.

Considerações sobre o Ato Suicida 04

Daniela Scarpa da Silva Costa

Neste capítulo será abordado o ato suicida no contexto da urgência de um pronto-socorro. Considera-se que a abrangência teórica da problemática do suicídio é compartilhada com muitos campos de saber, alcançando os códigos legais, os discursos religiosos, éticos, morais, assim como as narrativas de literatura, compêndios de psiquiatria e demais campos discursivos. A psicanálise possui discurso próprio a respeito do tema, embora seja despida da intenção de produzir um saber único em torno dessa questão. Considerou-se o ato suicida, portanto, na dimensão que pode resultar ou não na morte de quem o pratica, mas priorizou-se o que popularmente se conhece como tentativa de autoextermínio, em decorrência de assegurar sua incidência pela via da palavra do sujeito.

No Hospital João XXIII, pronto-socorro onde o presente trabalho foi realizado, chegam cidadãos com a problemática relacionada à violência e diversificadas formas de mal-estar, fazendo da clínica que aí se pratica efeitos do "mal-estar" na cultura. Esse hospital recebe pacientes em situação de urgência e emergência por trauma físico, ou seja, na perspectiva médica, aconteceu com o indivíduo uma ruptura aguda da homeostase ameaçando a integridade física de seu organismo, podendo evoluir para invalidez ou morte. Entretanto, existem outras urgências, como o sofrimento psíquico, em que o sujeito não pode, no momento, aguentar. É como se ele não conseguisse localizar nem mesmo o que há de seu ali. Muitos dizem que não conseguem acreditar naquele acontecimento, sem imagens ou palavras que possam expressar o ocorrido. Diante da emergência desse fora do sentido, que a psicanálise chama de real, o hospital tem função primordial. De acordo com Belaga (2003), diante da inconsistência do sujeito, o hospital aparece como a garantia de um outro, que opera também no campo simbólico, podendo gerar efeitos apaziguadores, como se pode comprovar nas chamadas urgências.

Num hospital, o tempo escapa, o tempo como tal não funciona. A urgência médica exige abreviar ao máximo o tempo entre o chamado e a resposta, sobretudo num pronto-socorro onde há movimento de antecipação. Mesmo antes de a ambulância chegar, os profissionais já se posicionam para atender à urgência médica. Por meio do aparato da Medicina, as sirenes das ambulâncias, os recursos diagnósticos avançados e o próprio funcionamento da urgência no hospital são colocados a serviço de suprir a necessidade do paciente, eliminando o espaço entre o chamado e a resposta. De acordo com Leguil (1990), o médico entende a urgência como "coisas por fazer", enquanto o psicanalista a entende como "coisas por dizer" pelo sujeito e também por sua família.

A urgência médica supõe um saber que precisa eliminar a dimensão do tempo, para operar imediatamente sobre o acontecimento, o que a leva, muitas vezes, a prescindir do lugar para a

palavra do sujeito, tendo em vista que é comum este não se encontrar em condições de falar diante da situação que acometeu seu corpo. A urgência médica, então, trata o doente direcionando seus cuidados para os signos que constituem os sintomas.

Em princípio, pode parecer haver oposição entre o discurso médico e o psicanalítico. Ela se desfaz quando se retoma a premissa de que o corpo biológico de um paciente não é o mesmo que seu corpo simbólico. O médico trabalha para tratar e curar seu doente por meio de um saber construído pela ciência, ao passo que a psicanálise tem como fundamento epistemológico o sujeito do inconsciente, ou seja, o inconsciente como um saber que indica uma singularidade, ocupando-se, portanto, de um saber constituído pelo próprio sujeito.

O psicólogo que opera com o discurso psicanalítico sustenta seu lugar na instituição hospitalar na condição de uma escuta. Trata-se da escuta do sujeito que fala após a ocasião de seu ato e, também, do real que acometeu seu corpo.

Na urgência subjetiva, diferentemente da urgência médica, a situação de crise é caracterizada por momentos cruciais de angústia, acompanhada pela impossibilidade, em um dado momento, de significar pela fala um sofrimento que não encontra palavras e por essa razão se apresenta pela via do ato. Nessas situações de sua vida, portanto, o sujeito pode lançar mão do ato suicida, procurando resolver sua indeterminação.

A abordagem ao paciente ocorre no contexto da urgência por meio da discussão dos casos com a equipe médica, no início do plantão e também no decorrer dele. São encaminhados para a Psicologia, principalmente, casos de tentativa de autoextermínio, em que o sujeito se encontra lúcido, em condições de verbalizar. Após o atendimento, discute-se novamente o caso com os médicos e com os acadêmicos e definem-se a conduta e o encaminhamento, objetivando a alta hospitalar do paciente. Consideram-se, nesse momento, fatores como o risco potencial de nova atuação, a colaboração do paciente, o transtorno mental grave, a crítica do sujeito quanto ao ato praticado e se possui uma rede de suporte familiar. Desta forma, é preciso investigar sobre a manifestação de ideação suicida, avaliar se o sujeito tem plano definido, investigar se possui os meios e verificar se há uma data para cometer suicídio. A avaliação criteriosa do risco de suicídio do paciente é importante fator para a escolha do tipo de tratamento e de cuidados a serem tomados no momento da alta do serviço de urgência. O paciente com risco suicida não pode receber alta hospitalar desacompanhado (Quadro 4.1).

Quadro 4.1 Ficção e fato em relação ao suicídio

Ficção	Fato
Pessoas que falam em suicídio não cometem suicídio	A maioria das pessoas que se matam deu aviso de sua intenção
Suicidas tem intenção absoluta de morrer	Nem sempre o suicida procura a morte
Suicídios ocorrem sem aviso	Suicidas frequentemente dão ampla indicação de sua intenção
Melhora após a crise significa que o risco acabou	Muitos suicídios ocorrem num período de melhora, quando a pessoa tem energia e vontade para transformar pensamentos desesperados em ação autodestrutiva
Nem todos os suicídios podem ser prevenidos	Verdade, mas pode-se prevenir a maioria
Uma vez suicida sempre suicida	Pensamentos suicidas podem retornar, mas eles não são permanentes. Em algumas pessoas eles podem nunca mais retornar

Fonte: Meleiro, Teng e Wang (2004, p. 160).

A prática tem mostrado que acolher um sujeito em sua urgência significa considerar a particularidade de cada caso. A equipe muitas vezes tem o autoextermínio como um ato voluntário, portanto, evitável. E essa percepção equivocada pode se manifestar de formas variadas nesse cenário. Não é raro escutar que o paciente estava tentando "chamar a atenção" com seu ato, uma das formas de manifestação que tendem a minimizar a importância da situação. Ao longo deste capítulo pode-se observar que existem atos que são endereçados ao outro, aparecendo no lugar de um dizer do sujeito. Esses atos precisam ser escutados e também considerados em sua peculiaridade e não apenas generalizados e, consequentemente, desconsiderados.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) monitora dados mundiais relativos à mortalidade por suicídio, desde sua criação, em 1950. Entre 1950 e 1995, estima-se que a taxa mundial tenha crescido de 10,1 para 16 por 100 mil habitantes (WHO, 1999). O Ministério da Saúde do Brasil elaborou um manual de divulgação e prevenção do suicídio no qual alerta para dados importantes em relação ao tema. Nele consta que, em 2003, as mortes por suicídio em termos mundiais giraram em torno de 900 mil. O suicídio acontece com mais frequência na faixa etária entre 15 e 35 anos. Nos últimos 45 anos, a mortalidade global por suicídio vem migrando, em participação percentual, do grupo de mais idosos para o de indivíduos mais jovens (15 a 45 anos). Em indivíduos entre 15 e 44 anos, o suicídio é a sexta causa de incapacitação. Considera-se que 1,4% do ônus global ocasionado por doenças no ano de 2002 deveu-se à tentativa de suicídio e estima-se que chegará a 2,4% em 2020 (Brasil, 2006).

A OMS (2002) recomenda de maneira clara alguns passos na avaliação do paciente que praticou o ato suicida, levando em conta a gravidade dos sintomas e sugerindo um plano de ação (Quadro 4.2).

No Brasil foi criada, em 2006, pelo Ministério da Saúde, uma estratégia de prevenção contra o suicídio, batizada de "Amigos da Vida", que trata do reconhecimento da extensão das ocorrências. No país, em 1994, houve suicídio na proporção de 3,9 em 100 mil habitantes e, em 2004, a taxa cresceu para 4,5 em 100 mil habitantes (Dapieve, 2007). Em comparação com outros países, sobretudo os países da Europa, essa taxa ainda é considerada baixa. O autor do levantamento estatístico comenta que a imprensa pouco aborda a questão e, quando o faz, obscurece o acontecimento individual.

Sobre as taxas de suicídio, Wang, Santos e Bertolote (2004) comentam que elas, de modo geral, não variam muito com o tempo em determinada sociedade. Apenas sofrem variações no que se refere ao deslocamento para faixas mais jovens, como acontece no Brasil. Os autores afirmam que há atos suicidas que são vistos como acidentais. Há também situações em que faltam dados para diagnosticar o suicídio, dada a omissão de informações por parte dos familiares, por motivos éticos, religiosos e, até mesmo, por motivos econômicos – seguros de vida, em geral, não cobrem mortes causadas por suicídio (Wang; Santos; Bertolote, 2004, p. 101). Nos casos de tentativa de suicídio, apesar de se contar, na maioria das vezes, com a palavra do autor do ato suicida, existe também tendência a velar a realidade dos fatos.

Quadro 4.2 Avaliação do risco de suicídio

Risco de suicídio	Sintoma	Avaliação	Plano de ação
0	Nenhum	–	–
1	Com problemas emocionais	Perguntar sobre pensamentos suicidas	Escuta
2	Ideias vagas de morte	Perguntar sobre pensamentos suicidas	Escuta
3	Ideação suicida vaga	Avaliar se há plano e método suicidas	Escutar / explorar as possibilidades, identificar apoio
4	Ideias suicidas SEM transtornos psiquiátricos	Avaliar se há plano e método suicidas	Escutar / explorar as possibilidades, identificar suporte
5	Ideias suicidas e transtornos psiquiátricos ou fatores estressores graves	Avaliar se há plano e métodos suicidas, estabelecer um contrato	Escutar / encaminhar para psiquiatra, junto aos familiares
6	Ideias suicidas e transtornos psiquiátricos OU fatores estressores graves OU agitação E tentativas prévias	Ficar com o paciente	Escuta / hospitalização

Fonte: Meleiro, Teng e Wang (2004, p. 160).

De acordo com Meleiro, Teng e Wang (2004), a OMS informa que as taxas de suicídio se referem especialmente aos suicídios consumados, havendo, inclusive, dificuldade em notificar os casos de tentativa, dada a dificuldade de esclarecimento dos fatos, uma vez que aqui estão presentes fatores morais e religiosos. Segundo eles, nos últimos 20 anos, considerando o período de 1980 a 2000, a taxa de suicídio cresceu mais entre os jovens brasileiros.

Em relação à idade, o achado mais importante, de acordo com Wang, Santos e Bertolote (2004), é a observação de que a taxa de suicídio por idosos seja de seis a oito vezes mais alta que a de jovens. Há grande preocupação com a idade precoce em que as pessoas estão cometendo suicídio. Nesse caso, deve-ser ter atenção especial para as intoxicações exógenas em crianças abaixo de 12 anos de idade. Esses atos muitas vezes são interpretados como acidentes, mesmo antes de a criança ser escutada.

Em 1897, Émile Durkheim publicou o livro *O suicídio: um estudo sociológico*. Essa obra surgiu num quadro em que o ambiente cultural encarava o suicídio como um problema eminentemente moral. O autor analisou o fenômeno do suicídio como um fato social, no sentido de que exerceria uma função na sociedade, relacionada com o restabelecimento do poder de coerção das normas sociais sobre o indivíduo. Durkheim não se preocupou muito com a natureza intrínseca dos atos que produzem a morte voluntária. No entanto, chegou a uma primeira fórmula, de que o "suicídio é toda morte que resulta mediata ou imediatamente de um ato positivo ou negativo realizado pela própria vítima" (Durkheim, 1897/2000, p. 166). O teórico reconhece que há o suicídio quando a vítima, no momento em que comete o ato que deve pôr fim aos seus dias, sabe, com certeza, o que deve daí resultar. Para Durkheim, havia também o que ele chamou de suicídios embrionários, casos em que o indivíduo busca a morte indiretamente, por exemplo, arriscando-se. Considera-se, de um lado, que o suicídio se liga aos atos de coragem e desvelo e, de outro, aos atos de imprudência e negligência.

Na obra freudiana é possível observar que o texto "Psicopatologia da vida cotidiana" (1901/1976) tem sido mencionado por alguns autores, a exemplo de Brodsky (2004), como um dos grandes escritos de Freud sobre o ato. Nele já é possível encontrar formalizações de Freud sobre o fato de que os atos não são inocentes, não são meros movimentos, ou seja, possuem significação. Como a psicanálise prima pela escuta, o ato é situado, nesse campo teórico e prático, frente à noção de inconsciente e linguagem.

Freud (1910 [1909] /1976) produziu um único texto a respeito do suicídio. O autor já considerava a influência da realidade sobre o sujeito e também sobre seu ato. Quando comenta o suicídio dos jovens estudantes, identifica o papel da escola na vida dos jovens no sentido de conseguir mais do que não impelir os alunos ao suicídio. Ela deve oferecer-lhes sustentação numa época de desamparo em que eles são chamados a afrouxar os vínculos com os pais e fortalecê-los em outros espaços, como na escola.

Além de outros pontos importantes, Freud (1917/1987) formalizou a pulsão, de forma detalhada, nos efeitos da perda de um objeto amoroso, na economia psíquica, e a consequente possibilidade do suicídio. Freud considerou a melancolia como um estado relacionado a uma perda objetal inconsciente. Nesse estado, o sujeito não consegue localizar o que de si foi perdido naquilo que perdeu. O ato sobre si é composto da ambivalência entre o amor e o ódio, acrescida da identificação a esse objeto perdido, uma regressão da libido para si e, ao mesmo tempo, uma busca por vingança. Nesse caso, o suicídio pode ser considerado um homicídio, tendo em vista que o sujeito tenta matar um outro dentro de si. Já no luto, como menciona Freud, acontece uma reação à perda de um ente querido ou de algo em que o sujeito depositou significativo investimento libidinal.

Freud (1920/1976) relata um caso em que uma jovem tenta se matar após ser vista pelo pai na companhia de uma mulher mais velha e de má reputação, com quem mantinha forte ligação amorosa. O pai lhe dirige um olhar irado, a partir do qual a jovem sai correndo em direção a um muro e atira-se sobre a linha ferroviária. O olhar irado do pai impele a jovem ao ato, que não se situa no registro simbólico, mas, sim, no registro do real, no qual o sujeito é arremessado sem qualquer endereçamento simbólico. Ela desaparece como sujeito, sai da cena do mundo, e "se deixa cair" como um objeto dejeto, com o qual se identifica. Pode-se então pensar que, diante

do mal-estar, incluindo o que advém das relações humanas, o sujeito pode atuar.

Freud (1929/1976) diz que a vida, tal como a encontramos, é árdua demais, colocando-nos diante de muitos sofrimentos, decepções e tarefas impossíveis. Para suportá-la, o ser humano utiliza subterfúgios desenvolvidos para escapar das vias de sofrimento e, assim, dar conta desse desencontro entre o que é dito felicidade e o que de fato se pode obter, passando pelo crivo das normas sociais. O teórico localiza, então, três fontes de mal-estar pelas quais o sujeito passa ao longo de sua vida: o domínio do próprio corpo, do mundo externo e as relações sociais. Por isso, as pessoas utilizam medidas paliativas, tais como o isolamento do mundo, a sublimação e as intoxicações por substâncias.

Lacan (1967/1968) propõe a diferença entre ato e ação. Ele compara a ação ao pensamento, argumentando que este representa algo que se motiva, ou seja, que se justifica por sua relação com a ação. Para ele, o ato não é simplesmente uma descarga motora. Ele retoma Freud (1901) para utilizar as noções de ato falho e ato sintomático como referenciais de ato e constrói, a partir daí, a dimensão significante, simbólica, constitutiva de todo ato.

Ansermet (2003) entende o suicídio como uma tentativa desesperada e extrema de instauração subjetiva. Essa resposta no real expõe algo que geralmente o próprio sujeito não compreende no momento em que o faz. É no ato suicida que ele encena o seu próprio desaparecimento.

É sabido que nem sempre quem pratica o ato suicida está à procura da morte. O suicídio traz, em seu cerne, um paradoxo: "Salvar-se evitando a si mesmo [...]. Aquele que suicida não tem forçosamente a morte como objetivo" (Ansermet, 2003, p. 179). Na clínica com pacientes suicidas, pode-se comprovar essa questão. O que se percebe, muitas vezes, é a procura na morte de uma saída para a vida. Em grande parte dos casos o sujeito diz: *"Fiz, pois não encontrei outra saída para meu sofrimento"* ou *"Fiz para meus pais saberem o que é viver sem mim"* ou até *"para calar as vozes"*, nos casos de pacientes que manifestavam alucinações auditivas.

Como referido, a psicanálise estabelece uma diferenciação entre os conceitos de passagem ao ato e *acting-out*. Tais conceitos apresentam-se como pontos norteadores da prática clínica. Na entrevista com o paciente é preciso escutar quais foram as circunstâncias em que esse ato foi realizado, como também a maneira como ele se insere na história do sujeito; isto possibilita algumas construções clínicas que podem direcionar o encaminhamento desse sujeito no momento de sua alta hospitalar.

Para Lacan (1962/1963, p.129), a passagem ao ato é o momento de um ato cru: "momento de embaraço maior para o sujeito com o acréscimo comportamental da emoção como distúrbio do movimento". Faltam ao sujeito pontos de apoio em nível de sua estrutura simbólica, da sua estrutura de vida, no contexto de sua história; falta-lhe esse elemento significante e, por isso, ele se precipita e despenca da cena, acontecendo, no real, a precipitação do inconsciente. É um ato em que o sujeito não consegue situar ponto de apoio algum. Nesse caso, o ato está totalmente isolado e, como nos lembra Santiago (1992), "encestado" em sua história de vida. É um quisto, não tem ligações, não tem laços e o sujeito diz que não sabe o que aconteceu, não tem elementos para situar o que aconteceu naquele instante.

Na clínica com pacientes suicidas é comum encontrar, nos casos de passagens ao ato, sujeitos pouco dispostos a falar e, quando falam sobre o ocorrido, não estabelecem qualquer tipo de conexão com sua própria história. Na escuta clínica é possível situar muitas vezes a fala do sujeito: *"Na hora parece que me deu um branco e quando vi já tinha tomado os remédios"*.

O *acting-out*, por sua vez, é uma manifestação inconsciente que possui semelhança com o processo de transferência, uma vez que no *acting-out* "há uma atuação em que o ato está dirigido a alguém, a um outro", ou seja, "tem uma cena, tem uma história, tem uma história tal qual uma história de Guimarães Rosa" (Santiago, 1992, p. 2). A história tem início, meio e fim, pois o sujeito consegue contá-la, consegue dizê-la e, às vezes, até com muitos detalhes. Enfim, consegue se situar de alguma forma. O que ocorre no *acting-out* é a tentativa de dar à agitação fora de sentido um sentido definido, conduzindo-a a uma ação determinada. Como disse Lacan (1901/1981), o *acting-out* é o que essencialmente se mostra na conduta do sujeito, levando-o à orientação para o outro. O *acting-out* comporta um endereçamento, uma demanda dirigida ao outro, necessitando do outro muitas vezes como espectador da cena

e constituitindo-se num acesso de loucura como forma de evitação da angústia.

O desencadeamento do ato parece enigmático, no entanto, a angústia aparece como pano de fundo no momento anterior ao ato. Na tentativa de sair de um estado de indeterminação e obter alguma certeza de si mesmo, o sujeito se lança ao ato suicida. Dessa maneira, considera-se fundamental que o sujeito possa ter a oportunidade de ser escutado ainda no hospital, sob os cuidados da equipe, a fim de possibilitar a construção de uma avaliação crítica sobre seu ato e a consequente responsabilização em torno dele. Entende-se que um encontro, uma escuta nesse momento pode ser crucial. De fato, é uma questão de tempo, antes que tudo se apague em razão da negação.

REFERÊNCIAS

1. Ansermet, François. *Clínica da origem*: a criança entre a medicina e a psicanálise. Rio de Janeiro: Contra Capa, 2003.
2. Beato, Cláudio, C. Suicídio e a teoria social. In: Meleiro, A. M. A. S.; Teng, C. T.; Wang, Y. P. *Suicídio*: estudos fundamentais. São Paulo: Segmento Farma, 2004.
3. Belaga, Guilhermo. O psicanalista aplicado no hospital. In: Harari, Angelina; Cardenas, Maria Hortênsia; Fruger, Flory (Org.). *Os usos da psicanálise*: primeiro encontro americano do campo freudiano. Rio de Janeiro: Contra Capa, 2003.
4. Brodsky, Graciela. *Short story*: os princípios do ato analítico. Rio de Janeiro: Capa, 2004 (Col. Opção Lacaniana).
5. Clavrel, J. *A ordem médica*. São Paulo: Brasiliense, 1983.
6. Costa, Daniela S. da. S. *Ato suicida na infância*: do acidental ao ato. 2010. 87 f. Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.
7. Dapieve, Arthur. *Morreu na contramão*: o suicídio como notícia. Rio de Janeiro: Zahar, 2007.
8. Durkheim, Émile. *O suicídio*: um estudo sociológico (1897). São Paulo: Martins Fontes, 2000.
9. Freud, S. Psicopatologia da vida cotidiana (1901). In: _____.*Obras completas*. Rio de Janeiro, 1976. v. 6.
10. Freud, S. Contribuições para uma discussão acerca do suicídio (1910). In: _____. *Cinco lições de psicanálise*. Rio de Janeiro: Imago, 1976. v. 11.
11. Freud, S. Psicogênese de um caso de homossexualismo numa mulher (1920). In: _____. *Obras completas*. Rio de Janeiro: Imago, 1976. v. 18.
12. Freud, S. Inibição, sintoma e angústia (1926). In: _____. *Obras completas*. Rio de Janeiro: Imago, 1976. v. 20.
13. Freud, S. O mal-estar na civilização. (1930[1929]). In: _____. *O futuro de uma ilusão* (1927). Rio de Janeiro: Imago, 1976. v. 21.
14. Freud, S. Luto e melancolia. (1917[1915]) In: _____. *A história do movimento psicanalítico*. Rio de Janeiro: Imago, 1976. v. 15, p. 245-263.
15. Greco, Musso G. *Urgência*: o sujeito entre as sirenes. Belo Horizonte: Centro de Estudos Hélio Pelegrino; Casa Freud, 1998. Mimeo.
16. Lacan, J. *O seminário*: Livro 15: o ato psicanalítico (1967-1968). Rio de Janeiro: Zahar,1987.
17. Lacan, J. *O seminário*: Livro 10: a angústia (1962/1963) Rio de Janeiro: Zahar, 2005.
18. Leguil, François Leguil. La urgência subjetiva: reflexiones sobre la urgência. In: _____. *La urgência*: el psicanalista en la práctica hospitalaria. Argentina: Vergara, 1990.
19. Quinet, Antônio. As 4 +1 condições da análise. Rio de Janeiro: Zahar, 1991.
20. Santiago, Jésus. Passagem ao ato e *acting-out*. In: Seminário de Psicanálise e Medicina Sobre o Paciente Suicida, 1992, Belo Horizonte. *Anais*..., Belo Horizonte, 1992.
21. Seldes, Ricardo. La urgência subjetiva, un nuevo tiempo. In: BELAGA, Guilhermo (Comp.). *La urgência generalizada*: la práctica en el hospital. Buenos Aires: Grama, 2004.
22. World Health Organization [WHO] (1999). *Figures and facts about suicide*. Genebra, Doc. WHO/MNH/MBD/99.1, 1999.

Álcoois e Síndrome de Abstinência Alcoólica 05

Éber Assis dos Santos Júnior
Josemar de Almeida Moura
Délio Campolina

O álcool tem sua origem remontada há mais de 6.000 anos. Estima-se que no Brasil cerca de 10% da população sejam dependentes de álcool. O consumo de bebidas que contém álcool etílico ou etanol é um dos maiores problemas de saúde pública do mundo. Dois terços dos americanos adultos consomem bebidas alcoólicas e cerca de 10% fazem uso abusivo. A ingestão de etanol como bebida socialmente aceita é responsável por um importante percentual de admissões hospitalares, além de contribuir com a morbimortalidade por acidentes automobilísticos, violência doméstica, homicídios, suicídios, etc. A intoxicação não complicada pelo etanol é responsável por 600.000 atendimentos em unidades de emergência por ano nos Estados Unidos e os custos anuais de complicações médicas relacionadas ao uso abusivo de bebidas alcoólicas é de quase 100 bilhões de dólares. No Brasil não existe estatística condensada confiável, mas acredita-se em números semelhantes aos do EUA.

Já a ingestão de metanol ou etilenoglicol causa dezenas de intoxicações fatais nos Estados Unidos anualmente, já que a ingestão de pequenas quantidades dessas substâncias pode causar toxicidade significante. Em 2007 foram relatadas 5.731 possíveis intoxicações por etilenoglicol e 2.283 possíveis intoxicações por metanol em centros de toxicologia dos Estados Unidos, dados considerados subnotificados em razão da não obrigatoriedade da informação. A frequência de intoxicações por etilenoglicol naquele país é elevada devido à grande utilização do produto como anticongelante adicionado à água dos radiadores dos veículos automotores, o que não é muito comum no Brasil.

Outros álcoois têm menos importância toxicológica, podendo causar intoxicações principalmente pela exposição ocupacional.

Neste capítulo abordaremos inicialmente a intoxicação pelo etanol e a frequente síndrome de abstinência alcoólica. As intoxicações por metanol e etilenoglicol, devido a algumas semelhanças, especialmente no diagnóstico, avaliação laboratorial e tratamento, serão abordadas em conjunto. Finalmente, outros álcoois de importância toxicológica ocupacional serão resumidamente abordados.

ETANOL

FARMACOLOGIA

O etanol está presente em bebidas como cervejas, vinhos, uísques, cachaças, entre outras, e tem grande utilização como combustível para automóveis. As bebidas alcoólicas podem ser classificadas, de acordo com sua elaboração, em três categorias:

- **destiladas**: são obtidas por processo de destilação e possuem concentração elevada de etanol, como, por exemplo, a aguardente de cana (cachaça), uísque, vodca, conhaque, etc.

- **adicionadas:** o etanol é adicionado a produtos fermentados ou não, como certos vinhos, licores, etc., que podem ser também acrescidos de substâncias como corantes, essências, éteres, aldeídos, conservantes e açúcares.
- **fermentadas:** obtidas por fermentação natural de matérias-primas diversas, como frutas, cereais, raízes, caules, entre outras, apresentando teor de álcool mais baixo, como cervejas e vinhos.

Na forma hidratado ou anidro é muito utilizado na indústria química e farmacêutica e pode fazer parte da composição de perfumes, colônias, loções pós-barba, colutórios, soluções antissépticas (álcool iodado, álcool glicerinado, etc.), produtos de uso medicinal e produtos de limpeza (Quadro 5.1). É muito utilizado como solvente.

Quadro 5.1 Porcentagem aproximada de etanol em alguns produtos

Produto	Porcentagem
Cerveja	4% – 6%
Vinho	10% – 20%
Rum	40% – 50%
Vodca	40% – 50%
Uísque	40% – 50%
Cachaça	40% – 50%
Perfumes	25% – 95%
Colônias	40% – 60%
Loções pós-barba	15% – 80%
Colutórios	15% – 75%
Produtos medicinais	0,3% – 70%

O etanol é um álcool alifático, incolor, miscível em água e gordura, que se distribui facilmente em todos os tecidos do organismo. É rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal (TGI), com a maioria da absorção ocorrendo no estômago e na porção proximal do intestino delgado. O tipo da bebida alcoólica, a concentração do etanol e a presença de alimentos no TGI podem alterar a taxa de absorção. O pico de nível sanguíneo é detectado geralmente 30 a 90 minutos após a ingestão com o estômago vazio. Comparadas com os homens, as mulheres têm pico sanguíneo mais elevado quando ingerem mesma dose.

O metabolismo primário do etanol é predominantemente hepático (outros tecidos podem contribuir no metabolismo) e 2 a 15% são eliminados pela respiração, no suor e na urina. No fígado o etanol é degradado por sistemas enzimáticos, sendo mais importante o processo de oxidação (responsável por mais de 90% do metabolismo). O sistema enzimático álcool desidrogenase (ADH) oxida o etanol, formando acetaldeído, que posteriormente é convertido em ácido acético pela desidrogenase aldeídica e, finalmente, em CO_2 e água (Figura 5.1). Participam, ainda, do processo de metabolismo a catalase e o sistema microssomal MEOS (citocromo P450). A taxa de eliminação é de 15 a 30 mg/dL/h e a LD_{50} é estimada em 5 a 8 g/kg em adultos e 3 g/kg em crianças.

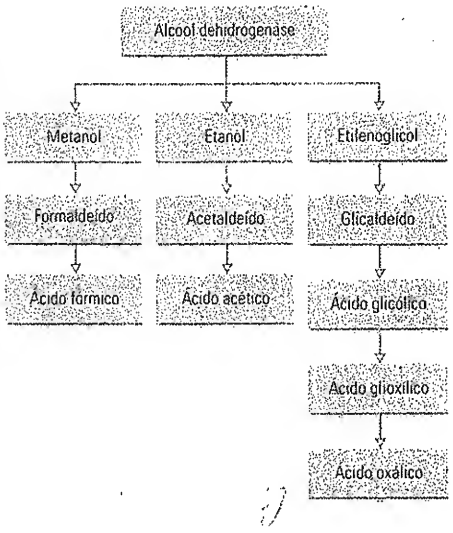


Figura 5.1 Metabolismo do etanol, metanol e etilenoglicol.

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação do etanol não está muito bem definido. Seu efeito anestésico parece ser devido a efeitos em nível de proteínas e/ou lipídios das membranas celulares. O efeito seria a potencialização do influxo de cloretos, modulado pelo ácido γ-aminobutírico (GABA), similar ao efeito de benzodiazepínicos e barbitúricos. Um receptor específico não foi identificado. Alte-

rações em neurotransmissores, no transporte de eletrólitos, no fluxo sanguíneo cerebral e no fluxo do cálcio, etanol-induzidas, também devem contribuir para os seus efeitos.

Em nível hepático, o etanol inibe a gliconeogênese, sendo esse efeito um dos contribuintes para o desenvolvimento da hipoglicemia.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O etanol é um irritante de olhos e membranas mucosas e causador de depressão do sistema nervoso central (SNC). Poucos efeitos adversos têm sido relatados por exposição industrial. Exposição a níveis de 5.000 a 10.000 ppm causa irritação em olhos, mucosa nasal e tosse; a 15.000 ppm, aparece lacrimejamento; e a níveis acima de 20.000 ppm, a atmosfera torna-se sufocante e intolerável. Exposição crônica a vapores podem causar irritação de membranas, mucosas, cefaleia e sintomas de acometimento do SNC, como diminuição da capacidade de concentração e sonolência. A intoxicação mais frequente é causada pela ingestão de bebidas alcoólicas.

O paciente intoxicado por etanol geralmente apresenta-se com vários graus de alteração do estado de consciência (até o coma) ou alterações do comportamento (desinibição, confusão mental, agressividade), com fala arrastada, marcha ébria, incoordenação motora e, usualmente, com forte odor de etanol na respiração. Pode, ainda, apresentar disfunção autonômica com hipotensão e hipotermia. Em altas doses, o etanol possui efeito anestésico, causando depressão do SNC, podendo sobrevir morte por depressão respiratória ou choque.

Alteração metabólica frequentemente presente no paciente intoxicado é a hipoglicemia. Nos casos leves, verifica-se aumento da atividade simpática (liberação de catecolaminas), traduzido clinicamente por sudorese fria, ansiedade, palpitações e hipotermia. A diferenciação clínica dos efeitos da intoxicação *per se* e da hipoglicemia pode não ser possível. As crianças são particularmente sensíveis ao aparecimento de hipoglicemia.

Em indivíduos que não fazem uso frequente de bebida alcoólica (não tolerantes), letargia, ataxia e incoordenação motora podem ser vistas com nível sérico de etanol de 150 mg/dL, coma com aproximadamente 250 mg/dL e morte com níveis acima de 450 mg/dL. Usuários crônicos (tolerantes) podem apresentar altos níveis séricos sem que haja aparecimento de sintomas. A embriaguez pode ser dividida em fases, com variações entre autores. As sintomatologias, entretanto, apresentam geralmente correspondências com a concentração de álcool no sangue, que é semelhante à concentração no SNC. Consideram-se cinco fases: a subclínica, de excitação, de confusão, de sono ou comatosa e morte. Com objetivos didáticos as concentrações sanguíneas de etanol e sintomas do usuário são apresentadas no Quadro 5.2

Quadro 5.2 Alcoolemia *vs.* Sintomatologia

Alcoolemia – dg/L* (decigramas por litro)	Sintomatologia
01 a 05	Aparentemente normal, porém já com alterações subclínicas, principalmente depressão do SNC
05 a 10	Desinibição, euforia, autoconfiança aumentada, loquacidade, depressão do SNC
10 a 20	Falhas de memória, coordenação e compreensão. Perda de juízo crítico, incapacidade de dirigir, depressão do SNC
20 a 30	Intoxicação aguda, deficits cognitivos, sensibilidade emocional, descuidos pessoais, marcha cambaleante, inconsciência, risco de segurança pública
30 a 40	Vômitos, sonolência profunda, apatia, perda de consciência, fala embotada, sudorese, dificuldade de marcha, queda, relaxamento de esfíncteres
40 a 50	Dispneia, hiporreflexia, hipotermia, choque, coma e até morte
>50	Dose letal

Obs: *Equivalências de unidades:
1 dg/L = 0,1 g/L =10 mg/dL: = 0,01%(p/v)
*1 dg/L = aproximadamente 0,05 mg/L de ar alveolar.

Recente alteração da legislação brasileira de trânsito determina que dirigir sob a influência de álcool (qualquer índice) caracteriza infração de trânsito e que a condução de veículo com concentração de álcool igual ou superior

a 6 dg/L de sangue ou 0,3 mg/L de ar expelido, medido pelos etilômetros (bafômetros), que medem a concentração de álcool no ar alveolar pulmonar, é crime, implicando penalidade com detenção. Valores entre 1 e 6 dg/L acarretam punição administrativa. Os valores inferiores a 1 dg/L no sangue e 0,05 mg/L no ar alveolar são considerados margem de segurança pelos limites dos equipamentos e pelo álcool endógeno. Devido à clínica atribuída ao álcool no organismo, a maioria dos países adota o limite de 5 dg/L. O Brasil adotava 6 dg/L até a mudança da lei do trânsito (Lei 11 705 de 2008 – artigos 276, 277, 165 e 306). Alguns países toleram níveis mais altos (até 8 dg/L) e outros mais baixos. Vários países adotam a tolerância zero, como a Hungria, República Tcheca, Colômbia, Panamá e Armênia, podendo-se considerar o Brasil atualmente também neste grupo.

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A intoxicação por etanol geralmente é feita com base na história e no quadro clínico. A informação de acompanhantes e/ou familiares é importante, pois o paciente pode negar ter feito uso de bebida alcoólica e pode estar confuso ou comatoso.

A dosagem sérica do etanol confirma o diagnóstico. A determinação laboratorial pode ser realizada por vários métodos, sendo mais comuns a cromatografia gasosa, a imunofluorescência e a química seca entre outros. Se não disponível, o diagnóstico clínico pode ser corroborado por alterações laboratoriais, como a hipoglicemia. Além do nível glicêmico, podem ser solicitados gasometria arterial, hemograma, ionograma (incluindo cálcio, fósforo e magnésio), amilase e provas de função renal e hepática. Radiografia de tórax pode ser necessária quando há suspeição de infecção pulmonar, especialmente comum em etilistas crônicos.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras intoxicações, distúrbios metabólicos, infecções graves, afecções do sistema nervoso central como traumatismo crânio-encefálico (TCE) e acidente vascular, hipóxia, hipoglicemia e encefalopatia hepática. Pode ocorrer, ainda, a chamada "embriaguez patológica", que mesmo em casos de ingestões pequenas, o indivíduo apresenta manifestações exacerbadas, com tendência a violência, raiva, crime e delírios. Trata-se de um caso em que o usuário pode, inclusive, ser inocentado de determinados atos.

TRATAMENTO

O paciente comatoso com escala de coma de Glasgow abaixo de oito deve ser intubado para proteção de vias aéreas e aqueles com depressão da respiração devem receber suporte ventilatório mecânico. Monitorização eletrocardiográfica deve ser realizada nos pacientes graves.

Tiamina (200 mg), para prevenir a precipitação da síndrome de Wernicke, e glicose (50 g = 100 mL de soro glicosado hipertônico a 50%), para correção do nível glicêmico, devem ser infundidas intravenosamente e posteriormente mantém-se infusão de soro glicosado isotônico a 5% ou solução salina fisiológica com glicose. A glicemia capilar deve ser monitorada.

Lavagem gástrica deve ser realizada se a ingestão ocorreu há menos de duas horas. Carvão ativado deve ser dado somente se houver ingestão associada de outras substâncias tóxicas.

O paciente deve ser aquecido se houver hipotermia.

Simultaneamente deve ser colhida amostra de sangue para dosagem sérica do etanol e outros exames laboratoriais. Alterações do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico porventura existentes devem ser corrigidas.

Os cuidados de suporte e a monitorização devem ser continuados até o paciente recuperar a estabilidade hemodinâmica e o nível de consciência.

O nível sérico do etanol declina à taxa de 15 a 30 mg/dL por hora. Se o nível de consciência não se relaciona com nível sérico de etanol, diagnóstico diferencial deve ser pensado.

PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes recupera-se sem sequelas. Encefalopatia pós-hipoglicêmica e morte são relatadas (Figura 5.2).

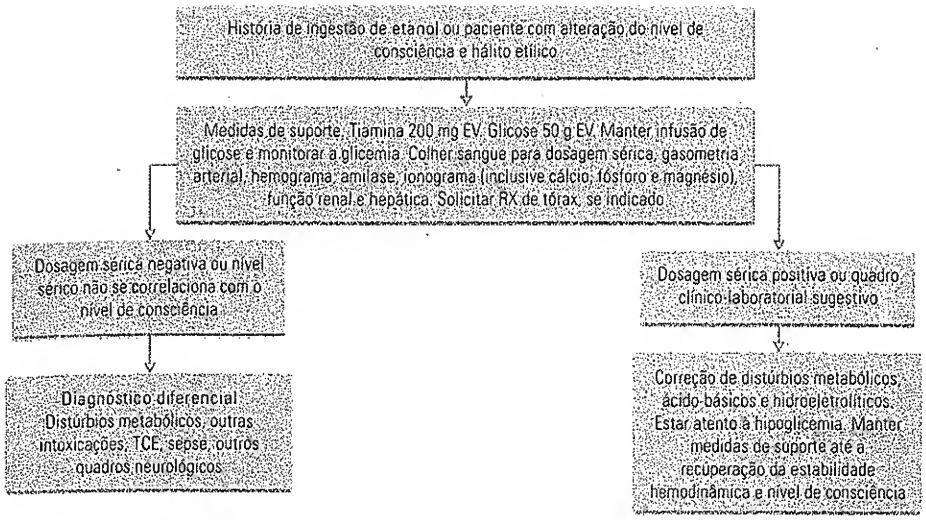


Figura 5.2 Intoxicação por etanol.

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA

INTRODUÇÃO

Segundo o *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA), homens que ingerem mais de cinco doses por dia e mulheres que ingerem mais de quatro doses por dia são considerados consumidores pesados (uma dose padrão corresponde a 15 mL de etanol puro, 45 mL de uísque, vodca ou aguardente, 150 mL de vinho e 355 mL de cerveja).

Consumidores pesados de bebidas alcoólicas, geralmente indivíduos tolerantes e dependentes, são pacientes com alto risco de sintomas de abstinência alcoólica quando da suspensão ou da diminuição da quantidade de etanol ingerida.

A incidência de pacientes com síndrome de abstinência alcoólica (SAA) é estimada em dois milhões de casos anuais nos Estados Unidos, sendo que apenas 10 a 20% recebem tratamento internados e mais de 500.000 apresentam quadro grave.

FISIOPATOLOGIA

A SAA é mediada por uma variedade de mecanismos e o mecanismo exato não é conhecido. A teoria de inibição do GABA é a mais aceita.

Sabe-se que o cérebro mantém o equilíbrio neuroquímico através de neurotransmissores inibitórios e excitatórios. O principal neurotransmissor inibitório é o GABA, que atua através do neurorreceptor GABA-alfa (GABA-A). O etanol potencializa o efeito do GABA, resultando em diminuição global da excitabilidade cerebral e sedação. A exposição crônica ao álcool resulta na diminuição compensatória da resposta do neurorreceptor GABA-A, evidenciada pelo aumento da tolerância aos efeitos do etanol.

O etanol também inibe o neurorreceptor N-metil-D-aspartato (NMDA), diminuindo, assim, os efeitos do glutamato, um dos principais neurotransmissores excitatórios. A exposição crônica resulta em aumento da resposta desses receptores e, consequentemente, na manutenção de um tônus neuroexcitatório.

Finalmente, o álcool inibe a liberação de norepinefrina através dos receptores ALFA-2.

A cessação abrupta da presença do álcool no cérebro resulta em hiperexcitabilidade, porque os receptores previamente inibidos pelo álcool não são mais inibidos. A hiperexcitabilidade cerebral manifesta-se clinicamente como ansiedade, irritabilidade, agitação e tremores. Manifestações graves incluem convulsões e *delirium tremens*.

Outro conceito importante na SAA é o fenômeno chamado "*kindling*". O termo refere-se a um

fenômeno no qual um estímulo elétrico ou químico fraco, que normalmente não causaria resposta comportamental importante, quando administrado várias vezes desencadeia o processo. O *kindling* explica a observação de que os intervalos de tempo entre a última dose e o início dos sintomas de abstinência são progressivamente mais curtos no alcoolista crônico. Os episódios subsequentes de SAA tendem a ser mais graves e a crise convulsiva durante quadro de SAA aumenta a chance de complicações na eventualidade de um novo episódio.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SAA pode manifestar-se clinicamente em vários graus de gravidade e duração. Os sinais e sintomas variam de sintomas leves e limitados a graves e com risco de morte. O quadro é comum quando um paciente é internado para tratar de alguma complicação do alcoolismo (infecções, hemorragia digestiva, doenças hepáticas e pancreáticas), de outros quadros cardiovasculares ou neurológicos, de fraturas ou para cirurgias diversas, eletivas ou de urgência. Mais raramente ocorre quando, por razões de foro íntimo, o paciente dependente resolve interromper a ingestão de bebidas.

Tremores estão presentes em 75 a 80% dos pacientes e aparecem seis a oito horas após o último drinque. Há quadro de leve hiperatividade autonômica e usualmente há queixa de náuseas, vômitos, hiporexia, ansiedade, insônia, taquicardia, hipertensão arterial, hiper-reflexia e irritabilidade. Nos casos leves, esses sintomas tipicamente resolvem-se espontaneamente em 24 a 48 horas, com ou sem tratamento. Entretanto, 20 a 25% vão evoluir para formas mais graves (alucinose, convulsões e *delirium tremens*).

A alucinose por SAA ocorre em 10 a 25% de etilistas pesados internados, usualmente após 10 a 30 horas, e é caracterizada por alucinações que podem ser táteis, visuais ou auditivas e de perseguição (mais comuns), estando o paciente orientado. Os sintomas duram um a seis dias, mas podem persistir por meses.

Convulsões são constatadas geralmente seis a 48 horas após a cessação do uso do etanol e em cerca de 10% dos pacientes com SAA. Geralmente são generalizadas, tônico-clônicas e de curta duração. Em 40% dos casos limitam-se a um episódio, mas podem recorrer e raramente progridem para *status epilepticus*.

O *delirium tremens* é a manifestação mais grave e ocorre em 5% dos casos, geralmente após dois a cinco dias e a duração é de cinco a 14 dias. É caracterizado por alteração do sensório associada à intensa hiperatividade autonômica. Os pacientes apresentam confusão mental, delírios, desorientação, déficit de atenção e alucinações. A fala não é compreendida. A agitação psicomotora é frequente e pode ser intensa e necessitar de contenção. Sinais de hiperestimulação adrenérgica como taquicardia, hipertensão, taquipneia, febre, diaforese e midríase estão presentes e arritmias cardíacas podem ser percebidas. Aumento do intervalo QT no eletrocardiograma é citado como achado frequente. Convulsões raramente ocorrem. Se não tratado, o *delirium tremens* pode levar ao óbito e a mortalidade descrita é de até 35%. Nos casos tratados a mortalidade já foi descrita como 20%, mas dados mais recentes mostram em torno de 1%. Geralmente o óbito é causado por arritmias cardíacas ou doenças associadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial é feito principalmente com as síndromes de abstinência por outras drogas, hipoglicemia, intoxicação por cocaína, simpaticomiméticos, anticolinérgicos e lítio e síndrome neuroléptica maligna. Deve-se sempre estar atento a outros quadros metabólicos, traumáticos e infecciosos, muito frequentes.

Status epilepticus, crises convulsivas focais, convulsões iniciadas após o início do quadro de *delirium tremens* ou convulsões associadas a febre obrigatoriamente demandam investigação neurológica.

TRATAMENTO

O tratamento inclui medidas de suporte, prevenção da progressão da SAA para formas mais graves, sintomáticos, tratamento de quadros clínicos coexistentes, vigilância de outros quadros metabólicos, traumáticos ou infecciosos e planejamento de abandono do vício e reabilitação.

A abordagem inicial consiste de manutenção de vias aéreas, oxigenioterapia e assistência ven-

tilatória, se necessárias, monitorização eletrocardiográfica, medida do intervalo QT, correção de hipoglicemia porventura existente com glicose (50 g = 100 mL de solução glicosada hipertônica a 50%), precedida da administração intravenosa de tiamina (200 mg), para prevenir a precipitação da encefalopatia de Wernicke.

Pacientes com agitação psicomotora podem necessitar de contenção física. Ressuscitação volêmica, correção de distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-básicos e tratamento de quadros coexistentes (sintomas dispépticos, hemorragia digestiva, pancreatite, hepatite, trauma, processos infecciosos, etc.) são importantes para reduzir a morbimortalidade.

Vários medicamentos (sedativos-hipnóticos, neurolépticos, anestésicos, beta-bloqueadores e alfa-agonistas) são citados para o tratamento da SAA com o objetivo de sedação e diminuição dos sinais e sintomas. A sedação adequada diminui o estado de hiperestimulação adrenérgica e previne a progressão para formas mais graves, principalmente o *delirium tremens*.

Em estudo que analisou a mortalidade, a duração do *delirium tremens*, o tempo requerido para o controle da agitação, o controle adequado do *delirium tremens* e as complicações do tratamento, os resultados foram favoráveis à utilização de agentes sedativos-hipnóticos, especialmente os benzodiazepínicos.

Assim, em razão da relação risco/benefício favorável, os benzodiazepínicos são os medicamentos de escolha para o tratamento da SAA. A via oral pode ser usada nos casos leves, outros casos vão demandar terapia intravenosa.

A dose do benzodiazepínico deve ser individualizada e depende da gravidade e da tolerância do paciente (etanol e benzodiazepínicos possuem tolerância cruzada).

Teoricamente, qualquer benzodiazepínico poderia ser usado, mas o diazepam (Diempax®, Valium®) é que tem sido o mais indicado. Recomenda-se, nos casos graves, a aplicação em *bolus* de 5 mg de diazepam intravenoso (2,5 mg/min). Se a dose inicial não é efetiva, repetir em cinco a 10 minutos. Se a segunda dose de 5 mg não foi satisfatória, usar 10 mg na terceira e quarta doses a cada cinco a 10 minutos. Se não efetiva, usar 20 mg na quinta e nas doses subsequentes, até que a sedação seja adequada. Podem ser mantidos 5 a 20 mg a cada hora, dose necessária para manter sonolência leve. A administração intramuscular do diazepam não está indicada.

Em pacientes idosos e hepatopatas, a melhor indicação é o lorazepam (não disponível no Brasil para uso parenteral). A dose recomendada é de 1 a 4 mg em *bolus* intravenoso a cada cinco a 15 minutos ou 1 a 40 mg intramuscular a cada 30 a 60 minutos até a sedação, mantendo a dose horária necessária para sonolência leve.

O tratamento com infusão contínua não se mostrou superior ao tratamento intermitente baseado no quadro clínico, além de ter custo mais elevado.

Pentobarbital (Hypnol®) e propofol (Diprivan®) são alternativas para sedação e estão indicados especialmente naqueles pacientes epilépticos ou com crises convulsivas pós-traumáticas ou idiopáticas.

Se o paciente está em *delirium tremens*, o benzodiazepínico pode não reverter completamente a alteração do estado mental. Haloperidol (Haldol®) na dose de 0,5 a 5,0 mg intravenoso ou intramuscular a cada 30 a 60 minutos está indicado nos quadros de agitação intensa, mas somente deve ser utilizado em terapia adjunta, associado a sedativos-hipnóticos. Nos casos de agitação menos intensa, pode ser utilizado por via oral, na dose de 0,5 a 5,0 mg a cada quatro horas.

Beta-bloqueadores como o propranolol (Inderal®) e o atenolol (Atenol®) e alfa-agonistas como a clonidina (Atensina®) diminuem o estado de hiperestimulação adrenérgica e aliviam os seus sintomas, porém não atuam na agitação, nas alucinações, na confusão mental e nas convulsões. Estão indicados nos casos leves e os beta-bloqueadores, particulamente, estão indicados em pacientes com taquicardia importante, hipertensos e coronariopatas.

A carbamazepina (Tegretol®) tem sido utilizada no tratamento ambulatorial de casos leves de SAA em países da Europa. Acredita-se que ela diminua o fenômeno *kindling* e o desejo pela bebida alcoólica após a resolução da SAA.

Finalmente, o baclofeno (Lioresal®), um agonista do neurorreceptor GABA-B, parece ser uma terapia promissora no tratamento da SAA.

Após a melhora do quadro e a previsão de alta hospitalar, orientações e medidas para o abandono do vício, com apoio da família, devem ser instituídas e o encaminhamento para o controle clínico ambulatorial e reabilitação é mandatório.

CONCLUSÕES

- os benzodiazepínicos devem ser a droga de primeira escolha na SAA grave, em dose intravenosa suficiente para sedar adequadamente o paciente;
- barbitúricos e propofol são uma segunda opção, particularmente indicados em pacientes com crises convulsivas;
- a dose do medicamento e a duração do tratamento devem ser individualizadas, de acordo com a gravidade e a tolerância do paciente;
- o haloperidol pode ser utilizado como terapia adjuvante, sempre associado a sedativos-hipnóticos.
- beta-bloqueadores e alfa-agonistas podem ser utilizados em casos selecionados, mas não devem ser utilizados como monoterapia;
- *delirium tremens* tem alta taxa de mortalidade se não tratado. É indicação para tratamento em unidade de terapia intensiva;
- o paciente deve ser estimulado a abandonar o vício e, após a alta, ser encaminhado para reabilitação.

(Figura 5.3).

METANOL E ETILENOGLICOL

METANOL

O metanol pode ser encontrado em tintas, vernizes e solventes. É utilizado na produção de cimentos, corantes, limpa-vidros, soluções de formaldeído (formol) e fluidos automotivos. É um líquido incolor e que tem odor distinto do etanol. Intoxicações geralmente ocorrem em epidemias, como resultado de substituição do etanol por metanol, e por ingestão acidental ou proposital.

Tem como sinônimos: álcool metílico; carbinol; álcool de madeira; metilol.

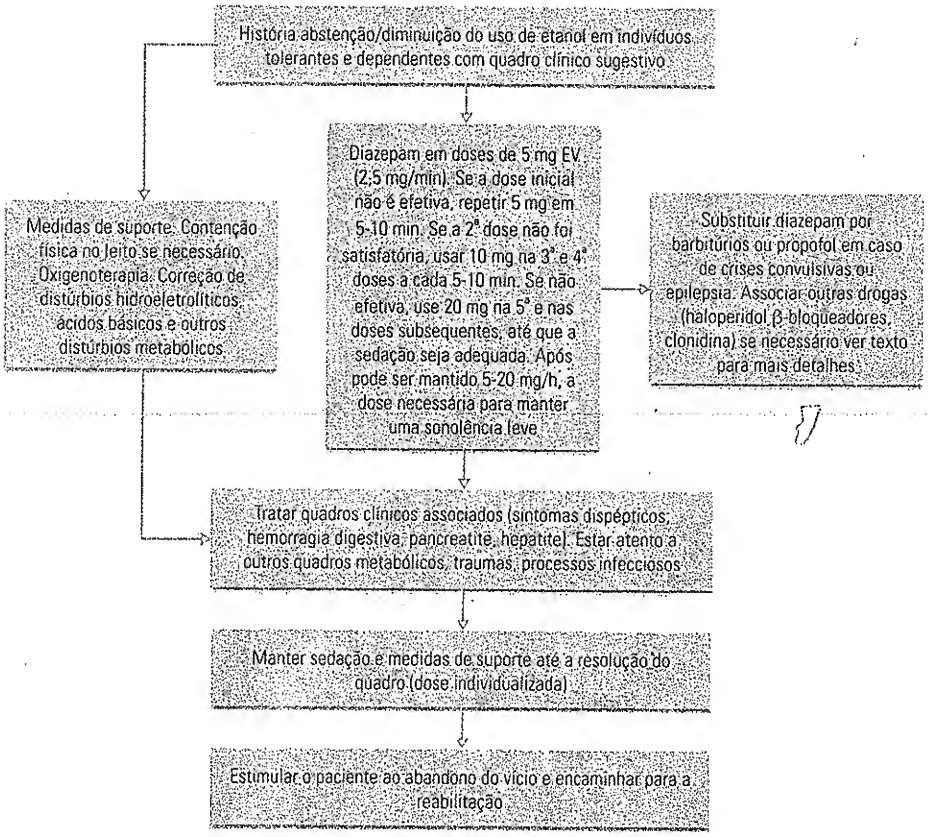


Figura 5.3 Síndrome de abstinência alcoólica – abordagem geral.

Farmacologia

O metanol é rapidamente absorvido pelo TGI (pico sérico em 30 a 60 minutos) e também pela via respiratória e pela pele. A eliminação é predominantemente hepática, via ADH, sendo catalisado a formaldeído, que rapidamente (um a dois minutos) é degradado a ácido fórmico (Figura 5.1). A eliminação do ácido fórmico é feita pela combinação com o tetra-hidrofolato (THF) e a taxa de metabolismo do ácido fórmico correlaciona-se bem com a concentração hepática de THF. Macacos (e presumivelmente humanos) com deficiência de ácido fólico são mais sensíveis ao metanol devido à grande acumulação de ácido fórmico.

A taxa de eliminação (em altas doses) é de 8,5 mg/dL/h na ausência de etanol ou tratamento. Na presença de etanol ou fomepizol (ADH bloqueada), a eliminação ocorre pela respiração e pela urina e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 48 a 54 horas. Com hemodiálise a meia-vida é de duas horas e meia.

A dose letal não é estabelecida, há relato de morte com ingestão de 15 mL de solução a 40% e de sobrevivência sem sequela com ingestão de 500 mL de metanol puro.

Mecanismo de Ação

A toxicidade do metanol é causada principalmente pelo seu metabólito ácido fórmico. Os níveis elevados desse metabólito são os responsáveis pela característica acidose metabólica com hiato aniônico e pela toxicidade ocular que ocorrem na intoxicação por metanol.

O mecanismo de toxidade ocular não está completamente entendido. O sítio primário de toxicidade parece ser o nervo ótico (retrolaminar), que pode mostrar edema intra-axonal, destruição de mitocôndrias e ruptura de microtúbulos. Especula-se que o metanol seja metabolizado também na retina, o que pode ser um fator contribuinte na toxicidade ocular.

Imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética, assim como achados de necrópsia, revelam que o metanol pode afetar os núcleos da base, mais especificamente o putâmen, provocando edema e lesão necrótica, além de hemorragias na substância branca subcortical, regiões estas que comprovadamente consomem altas taxas de glicose e oxigênio.

Manifestações Clínicas

O quadro clínico clássico da intoxicação por metanol é caracterizado inicialmente por depressão do SNC, similar, mas em menos intensidade que a produzida pelo etanol, que pode estar associada a náuseas, vômitos e dor abdominal, seguida de período de latência de quase 24 horas (pode variar de uma a 72 horas), geralmente oligo ou assintomático. O período de latência é quanto mais curto quanto maior a quantidade de metanol consumida e, após, os pacientes geralmente desenvolvem uma síndrome caracterizada por náuseas, vômitos, adinamia, dor abdominal e dificuldade respiratória e, coincidente com o início dos sintomas gerais, relatam alterações visuais, que podem ser descritas como borramento, escotomas, dor ocular, fotofobia, alucinações visuais e perda parcial ou total da visão. A literatura descreve o distúrbio visual inicial descrito pelos pacientes como uma "caminhada em uma tempestade de neve".

A toxicidade ocular é caracterizada por dilatação pupilar e perda do reflexo pupilar e o exame de fundo de olho mostra inicialmente hiperemia do disco ótico, seguida por edema. Eventualmente há palidez do disco ótico, significando atrofia, manifestada clinicamente por perda da visão.

As alterações visuais são acompanhadas de acidose metabólica, que se manifesta clinicamente por hiperventilação (respiração de Kussmaul).

Casos de pancreatite aguda são descritos na intoxicação pelo metanol. Em casos graves podem ocorrer depressão do SNC, convulsões e coma, sobrevindo morte por insuficiência respiratória.

Prognóstico

Os pacientes tratados em tempo hábil e adequadamente podem recuperar-se totalmente. Nos casos graves pode haver perda permanente da visão. Há relatos de parkinsonismo associado à lesão do putâmen e outras sequelas neurológicas em sobreviventes de intoxicações graves. Em um surto de 323 casos foi relatada taxa de mortalidade

de 28% nas intoxicações não tratadas, com déficit visual ou cegueira em 30% dos sobreviventes.

ETILENOGLICOL

O etilenoglicol é utilizado como agente anticongelante em líquidos de arrefecimento de motor e aditivos para radiadores, em detergentes, xampus, cosméticos e tintas, como solvente para tintas e plásticos, em fluidos hidráulicos e transferidores térmicos e na manufatura de plastificantes, elastômeros, resinas alquídicas e fibras sintéticas.

É um líquido claro, xaroposo, inodoro, com sabor levemente adocicado e que causa a sensação de calor na garganta e esôfago quando ingerido. A intoxicação geralmente acontece por uso proposital ou acidental e em casos de substituição do etanol por etilenoglicol.

Tem como sinônimos: 1,2-di-hidroxietano; 1,2-etanediol; álcool etilênico; di-hidrato de etileno.

Farmacologia

A absorção pelo TGI ocorre rapidamente e as vias respiratória e dérmica não são importantes. O metabolismo é hepático e o sistema enzimático ADH também é o principal responsável pela primeira etapa do metabolismo, no qual o etilenoglicol é oxidado a glicaldeído, que rapidamente é transformado em ácido glicólico. Este último é convertido a ácido glioxílico que, por último, é metabolizado a ácido oxálico, o mais tóxico metabólito (Figura 5.1). O ácido glicólico é o metabólito que se acumula em concentrações significantes e é o responsável pela acidose metabólica com hiato aniônico presente na intoxicação pelo etileno glicol. O ácido glioxílico também é metabolizado por outras vias, sendo cofatores dessa reação a piridoxina (com formação de glicina) e a tiamina (com formação de α-hidroxi-β-cetoadipato).

A meia-vida de eliminação em indivíduos com função renal normal é estimada entre três e nove horas em ausência de etanol ou tratamento, 17 a 20 horas na presença de etanol ou fomepizol (ADH bloqueada) com função renal normal e duas horas e meia a três horas com hemodiálise.

A dose letal mínima em humanos é estimada em 1,6 g/kg, o que corresponde à ingestão de 112 mL de solução peso/volume a 100% por um indivíduo de 70 kg. Há relato de sobrevivência após ingestão de 700 mL (concentração não conhecida) com tratamento intensivo.

Mecanismo de Ação

A toxicidade na intoxicação por etilenoglicol também é causada por seus metabólitos, especialmente o ácido glicólico e o ácido oxálico.

O maior determinante do grau de acidose metabólica é a acumulação do ácido glicólico. O ácido oxálico *per se* parece não exercer efeito tóxico, mas a formação de oxalato de cálcio é a responsável pela hipocalcemia e pelas lesões em órgãos, especialmente nos rins. A insuficiência renal decorre da lesão tubular provocada pelo ácido glicólico associada à obstrução tubular decorrente da precipitação dos cristais de oxalato.

Ocorre deposição de oxalato de cálcio nos rins, cérebro, pulmões, coração, fígado, mucosa intestinal e músculos, podendo ocorrer insuficiência renal, edema cerebral, edema pulmonar, pneumonite intersticial, miocardite intersticial e lesão hepática e muscular. O mecanismo de lesão parece ser efeito tóxico direto. Nos rins o oxalato de cálcio precipita-se nos túbulos renais, sendo esse efeito obstrutivo um fator importante na gênese da insuficiência renal.

Manifestações Clínicas

A exposição ao aerossol causa irritação no trato respiratório superior. O risco de inalação não é alto, já que a baixa pressão de vapor previne a exposição excessiva. Voluntários humanos expostos a 12 ppm de aerossol por 20 a 22 horas por dia por quatro semanas apresentaram irritação na garganta e cefaleia, a 56 ppm a irritação de vias respiratórias superiores foi mais pronunciada e a 80 ppm a tosse e a irritação tornaram-se intoleráveis.

Intoxicação grave ocorre quando quantidades suficientes são ingeridas, acidental ou propositadamente. O quadro clínico da intoxicação por etilenoglicol é dividido em três estágios.

Durante o estágio I, que acontece 30 minutos a 12 horas após a ingestão, o quadro simula a intoxicação por etanol, com depressão do SNC, convulsões, náuseas e vômitos.

O estágio II, 12 a 24 horas após, é caracterizado por efeitos no sistema cardiorrespiratório e os pacientes podem apresentar taquipneia, cianose, pneumonite, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico e, ocasionalmente, miosite.

No estágio III, que acontece 24 a 72 horas após a ingestão, a insuficiência renal é o quadro predominante, caracterizada clinicamente por dor lombar e/ou em flancos, cristalúria, oligoanúria e uremia.

Apesar dessa divisão em estágios, geralmente há sobreposição dos quadros clínicos. Hipocalcemia sintomática, caracterizada por formigamento e adormecimento perioral e das extremidades e por contrações tônicas dolorosas de músculos isolados ou de grupos musculares pode estar presente e deve ser tratada. Falência múltipla de órgãos e morte podem ocorrer, esta geralmente nos estágios II (por colapso cardiorrespiratório) e III (por insuficiência renal).

Prognóstico

Os pacientes tratados em tempo hábil e adequadamente podem recuperar-se totalmente. A sequela mais importante é a insuficiência renal, que pode ser temporária ou permanente. Acidose metabólica grave, hipercalemia, convulsões e coma são prenúncios de prognóstico ruim. Se não tratada, a intoxicação grave por etilenoglicol é fatal em 24 a 36 horas.

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

As dosagens séricas do metanol e do etilenoglicol definem o diagnóstico, porém não estão disponíveis em muitos centros. Quando não disponíveis, o diagnóstico é feito baseado na história e no quadro clínico-laboratorial.

O paciente pode estar confuso ou comatoso e as informações de acompanhantes e familiares são valiosas. A tentativa de estabelecer o tempo entre a ingestão e o atendimento é muito importante, já que o tratamento precoce (antes da completa conversão do metanol e etilenoglicol em seus metabólitos tóxicos) melhora o prognóstico. Eventualmente o paciente pode ser atendido quando os níveis séricos de metanol ou etilenoglicol já estão em concentrações mínimas ou ausentes.

As intoxicações por metanol e etilenoglicol cursam inicialmente com hiato osmolar (causado pela presença de metanol e etilenoglicol) e posteriormente com acidose metabólica com hiato aniônico (causada pela presença de metabólitos). O uso desses parâmetros é discutido a seguir.

Cálculo do Hiato Osmolar

O hiato osmolar (HO) é calculado pela diferença entre a osmolalidade sérica medida (OM) e a osmolaridade sérica calculada (OC) e é definido pela fórmula:

$$HO = OM - OC$$

A OC é obtida a partir de fórmulas. Várias são citadas na literatura e aqui se optou por recomendar a que se segue, por ser a mais frequentemente citada:

$$OC = 2 \times Na^{+}(mEq/L) + ureia\,(mg/dL)/2{,}8 + glicose\,(mg/dL)/18$$

É importante esclarecer que a fórmula do HO compara duas unidades de medida que não são as mesmas, osmolalidade (mOsm/kg) e osmolaridade (mOsm/L). Entretanto, a gravidade específica do soro humano é 1,01 e, assim, um litro de soro pesa aproximadamente um quilo, o que permite a comparação.

O valor de +10 é o arbitrado como limite superior do HO em pessoas sadias e essa diferença deve-se à presença principalmente do cálcio, de lipídios e de proteínas.

O aumento do HO significa que uma ou mais substâncias com concentração molar alta estão presentes no soro. Álcoois, glicóis, manitol e glicerol são exemplos dessas substâncias.

Em uma fase mais tardia da intoxicação por metanol ou etilenoglicol, quando já houve a metabolização, o HO pode não estar elevado, o que significa que um HO dentro da normalidade não exclui a intoxicação por essas substâncias.

A OM deve ser determinada pelo método de depressão do ponto de congelamento e não pelo método de pressão de vapor. Esse método não tem acurácia e não detecta ácidos voláteis.

Cálculo do Hiato Aniônico

O hiato aniônico (HA) é calculado a partir da fórmula:

$$HA = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

Seu valor normal é de 10-16 mEq/L.

A acidose metabólica com HA indica retenção de ácidos orgânicos não voláteis, que pode estar presente na insuficiência renal, na cetoacidose, na acidose lática e, em casos de intoxicação, por substâncias como metanol, etilenoglicol, salicilato e paraldeído.

Em ausência de choque, diabetes e uremia, a acidose com HA sugere intoxicação por uma ou mais dessas substâncias.

A intoxicação por etilenoglicol cursa com formação de oxalato de cálcio, manifestada laboratorialmente por cristalúria e, nos casos graves, por hipocalcemia. Outros achados são hipercalemia (principalmente na vigência de acidose e/ou insuficiência renal) e leucocitose.

Na intoxicação por metanol pode haver aumento da amilase sérica.

O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar alterações do segmento ST, onda T e do intervalo QT, causadas por hipocalcemia e/ou hipercalemia.

Portanto, na avaliação laboratorial inicial devem ser solicitadas as dosagens séricas de metanol ou etilenoglicol (se disponíveis), osmolalidade sérica, hemograma, gasometria arterial, ureia, creatinina, glicose, sódio, potássio, cloro, cálcio, exame de urina rotina e ECG.

TRATAMENTO

O tratamento das intoxicações por metanol e etilenoglicol é similar e inclui medidas gerais, terapia com antídotos, terapia com cofatores e hemodiálise.

Medidas Gerais

As medidas de suporte são as mesmas adotadas para qualquer intoxicação grave, ou seja, manutenção de vias aéreas, oxigenioterapia e suporte ventilatório, se necessários, monitorização eletrocardiográfica, acesso venoso para infusão de soro e antídotos e manutenção de débito urinário. Este último tópico deve merecer especial atenção na intoxicação por etilenoglicol.

Lavagem gástrica deve ser realizada se a ingestão ocorreu há menos de duas horas. Carvão ativado só está indicado se houver ingestão de outras substâncias tóxicas.

A acidose metabólica deve ser tratada agressivamente, objetivando manter pH arterial entre 7,35 e 7,45 e altas doses de bicarbonato de sódio podem ser necessárias. Mais de 500-1.000 mEq de bicarbonato podem ser necessários nas primeiras horas, especialmente se a terapia com antídoto não foi iniciada. Deve-se estar atento à hipernatremia e à sobrecarga de volume, que podem precipitar edema agudo de pulmão.

Convulsões são inicialmente tratadas com diazepam e fenitoína. Nas intoxicações por etilenoglicol, a hipocalcemia pode ser a causa dessa complicação e, nesse caso, deve ser feita infusão de cálcio (100-200 mg) por via intravenosa, em 10 minutos (5 mL de cloreto da cálcio a 10% contêm 136 mg de cálcio; e 15 mL de gluconato de cálcio a 10% contêm 135 mg de cálcio). Em casos de crises convulsivas recorrentes ou persistentes, deve-se pensar em edema cerebral como etiologia. A hipocalcemia assintomática não deve ser tratada, já que pode aumentar a precipitação de cristais de oxalato de cálcio nos tecidos.

Em caso de hipotensão refratária à infusão de solução salina, pode ser necessário o uso de agentes inotrópicos e vasopressores.

Antídotos

O etanol é o substrato preferencial da enzima ADH (a afinidade do etanol é cerca de 100 vezes maior que a do etilenoglicol e cerca de 10 a 20 vezes maior que a do metanol). Assim, competitivamente, o etanol inibe o metabolismo do metanol e do etilenoglicol em seus metabólitos tóxicos. Com essa enzima bloqueada, metanol e etilenoglicol são eliminados lentamente pelas vias respiratória e urinária. O etanol não tem efeito sobre a produção dos ácidos fórmico, glicólico, glioxílico e oxálico. E os metabólitos já formados antes da administração do etanol vão exercer seus efeitos tóxicos.

O fomepizol (4-metilpirazol) é um inibidor competitivo da ADH que previne a formação de metabólitos do metanol e do etilenoglicol. Ele é mais efetivo quanto mais precocemente for administrado, antes da formação de quantidades significativas de metabólitos. Foi aprovado para uso nos Estados Unidos em 1997 para a intoxicação por etilenoglicol e em 2000 para a intoxicação por metanol. No Brasil ainda não é comercializado.

As indicações para a terapia com antídotos são citadas no Quadro 5.3.

Quadro 5.3 Critérios para iniciar tratamento com antídoto na intoxicação por metanol ou etilenoglicol (confirmada ou suspeita)

- concentração plasmática de metanol ou etilenoglicol ≥ 20 mg/dL
  - OU
- história de ingestão recente de metanol ou etilenoglicol e hiato osmolar > 10
  - OU
- suspeita de ingestão de metanol ou etilenoglicol e pelo menos dois dos seguintes critérios:
  - pH arterial < 7,3
  - bicarbonato sérico < 20 mEq/L
  - hiato osmolar > 10
  - cristalúria por oxalato (nos casos de intoxicação por etilenoglicol)

O etanol deve ser administrado em doses suficientes para manter nível sérico de etanol entre 100 e 150 mg/dL. Um *bolus* inicial de 600 mg/kg (7,6 m/kg de uma solução a 10%) seguido por infusão de 66 mg/kg/h (0,83 mL/kg/h de uma solução a 10%) em não bebedores e 154 mg/kg/h (1,96 mL/kg/h de uma solução a 10%) em bebedores pesados é a dose preconizada. Durante a hemodiálise, a dose de manutenção deve ser aumentada para 169 mg/kg/h (2,13 mL/kg/h de uma solução a 10%) em não bebedores e 257 mg/kg/h (3,26 mL/kg/h de uma solução a 10%) em bebedores pesados.

O etanol deve ser infundido intravenosamente sempre em solução a 5 a 10%, para minimizar a irritação venosa, e, se não disponível, deve ser dado por sonda nasogástrica em solução a 20 a 30%, para minimizar a irritação gástrica.

O nível sérico de etanol deve ser monitorado frequentemente e a dose deve ser ajustada, se necessário. Devido à possibilidade de hipoglicemia, glicose deve ser infundida e o nível glicêmico monitorado. Há risco também de pancreatite.

A terapia com etanol deve ser continuada até que os níveis séricos de metanol e etilenoglicol sejam indetectáveis e a acidose metabólica seja corrigida.

O grande obstáculo da terapia com etanol é que o nível sérico recomendado (100 a 150 mg/dL) é um nível tóxico e pacientes não tolerantes vão estar sintomáticos, podendo causar problemas e desconforto para os profissionais que assistem o paciente.

O fomepizol tem sido proposto como uma alternativa para a terapia com etanol. As vantagens são maior potência, lenta eliminação e menos efeitos colaterais, principalmente o fato de não causar depressão do SNC.

A dose que tem sido preconizada é descrita no Quadro 5.4.

Quadro 5.4 Dose recomendada do fomepizol na intoxicação por metanol ou etilenoglicol

- em pacientes que não estão em hemodiálise
  - dose inicial – 15 mg/kg
  - doses subsequentes – 10 mg/kg a cada 12 h e, após 48 h, 15 mg/kg a cada 12 h
- em pacientes que estão em hemodiálise
  - iniciando a hemodiálise
    - < 6 h desde a última dose – próxima dose no intervalo normal
    - ≥ 6 h desde a última dose – administrar a próxima dose durante a diálise – administrar a dose prevista a cada 4 h
  - ao término da diálise
    - < 1 h desde a última dose – próxima dose no intervalo normal
    - 1 a 3 h desde a última dose – administrar metade da próxima dose
    - > 3 h desde a última dose – administrar a próxima dose

A administração repetida do fomepizol induz o metabolismo do antídoto pelo citocromo P450, razão pela qual se recomenda o aumento da dose quando é necessário o uso por mais de 48 horas. Não há necessidade de ajuste em casos de insuficiência renal ou hepática e não são descritas interações importantes com outros medicamentos. O uso deve ser mantido até que o nível sérico do etilenoglicol ou do metanol estejam abaixo de 20 mg/dL.

Casos de intoxicação grave por etilenoglicol tratados com o fomepizol tornam desnecessária a realização de hemodiálise, o que não está claro na intoxicação por metanol.

Cofatores

Ácido fólico e ácido folínico (Leucovorin®) têm potencial utilidade nos casos de intoxicação por metanol (aumentam a eliminação do ácido fórmico) e têm sido recomendados na dose intravenosa de 1 mg/kg, com máximo de 50 mg, de ácido folínico, em dose única, seguida de 1 mg/kg, com máximo de 50 mg, de ácido fólico, a cada quatro horas, por 24 horas (seis doses).

Pacientes intoxicados com etilenoglicol devem receber piridoxina (100 mg/dia) e tiamina (200 mg/dia), na tentativa de aumentar a conversão de ácido glioxílico em glicina, diminuindo a produção de ácido oxálico. Não existe evidência suficiente para tornar o uso mandatório, exceto em pacientes com deficiência de vitaminas, como etilistas e desnutridos graves. Considerando o benefício teórico e o baixo risco, o uso é recomendado.

Hemodiálise

A hemodiálise efetivamente remove o metanol, o etilenoglicol e seus metabólitos tóxicos, além de colaborar na correção dos distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-básico. Comparada com a hemodiafiltração contínua venosa-venosa, a hemodiálise mostrou-se mais eficaz. A hemoperfusão não é efetiva.

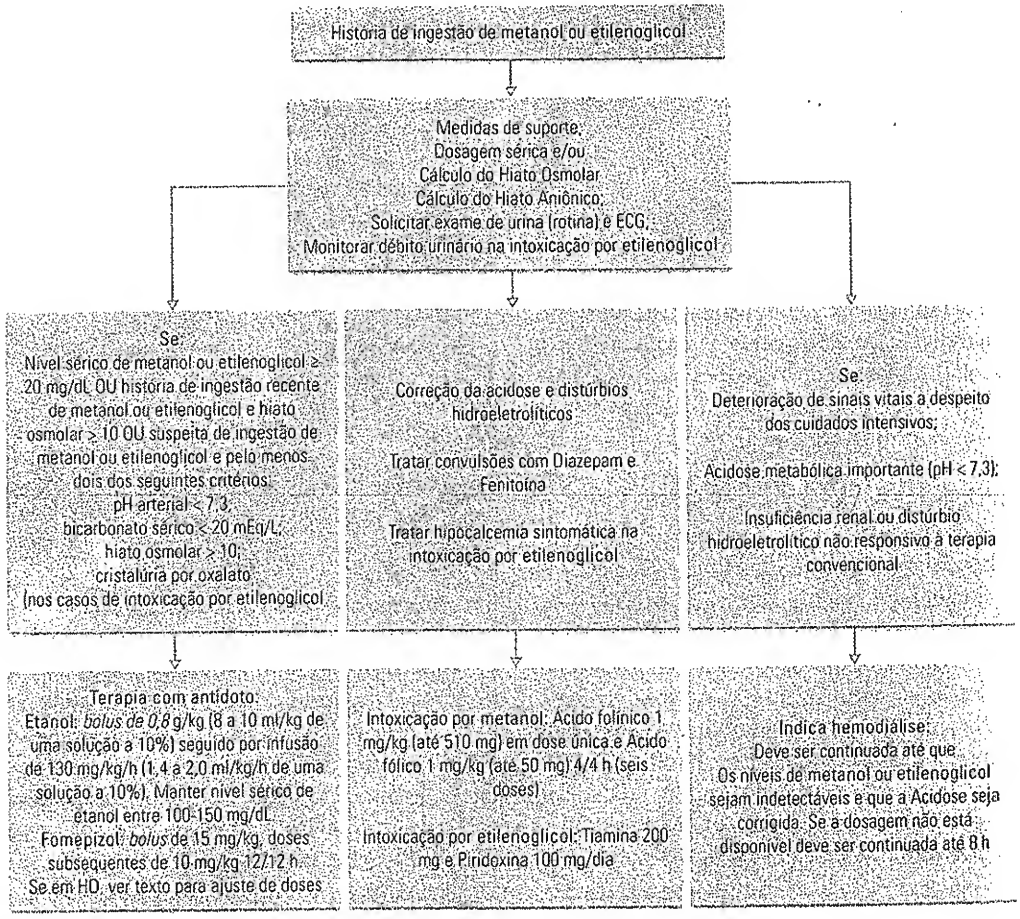


Figura 5.4 Intoxicação por metanol e etilenoglicol – abordagem geral.

As indicações para hemodiálise são as seguintes:

- deterioração de sinais vitais, a despeito dos cuidados intensivos;
- acidose metabólica importante (pH < 7,3);
- insuficiência renal ou distúrbio hidroeletrolítico não responsivo à terapia convencional.

A hemodiálise deve ser continuada até que os níveis de metanol e etilenoglicol não sejam detectáveis e que a acidose seja corrigida. Se a dosagem sérica não está disponível, deve ser realizada por oito horas.

Na intoxicação por etilenoglicol, em caso de insuficiência renal, a hemodiálise é essencial, já que a eliminação desse tóxico pela via respiratória é insignificante.

ÁLCOOL ALÍLICO

Sinônimos: 2-propen-1-ol; 1-propenol-3; vinil carbinol.

É um líquido incolor, utilizado na manufatura de compostos alílicos, glicerol, acroleína, resinas e emolientes; como fungicida e como herbicida. Também é utilizado para fins militares (lacrimogêneo).

Causa principalmente irritação importante nos olhos. Exposição a 25 ppm causa lacrimejamento, dor retrobulbar, fotofobia e visão borrada e os sintomas podem persistir por até 48 horas. Exposição a 12,5 ppm é suficiente para causar irritação nasal e o contato com a pele pode causar irritação com formação de vesículas.

ÁLCOOL N-BUTÍLICO

Sinônimos: n-butanol; álcool butílico; propil carbinol; hidróxido de butila; 1-butanol.

É um líquido incolor, utilizado na manufatura de plásticos e cimento de borracha; como solvente de vernizes; em perfumes e como reagente em laboratório químico. Está presente no álcool de batata e é um produto da fermentação de bebidas alcoólicas como cervejas e vinhos.

Causa irritação em olhos e membranas mucosas, podendo provocar depressão do sistema nervoso central quando em altas concentrações. A exposição crônica a níveis de 50 a 200 ppm causa irritação nos olhos com lacrimejamento, visão borrada e fotofobia. O contato com a pele pode produzir dermatite de contato bem como absorção de quantidades suficientes para produzir efeito sistêmico. O contato direto da pele com o álcool n-butílico por 1 hora resulta em absorção quatro vezes maior do que a inalação de 50 ppm por 1 hora.

ÁLCOOL SEC-BUTÍLICO

Sinônimos: 2-butanol; etil metil carbinol; 2-hidroxibutano.

É um líquido incolor, utilizado na síntese de metiletilcetona (MEK) e sec-butil acetato, em produtos de polimento, como solvente de vernizes, em fluidos de freio, em materiais de limpeza, em removedores de tintas, em essências de frutas e perfumes e em corantes.

Exposição a concentrações elevadas causa irritação em olhos, pele, narina e faringe, cefaleia, náuseas, fadiga e tonteiras. A toxicidade do álcool sec-butílico é mais baixa do que a do álcool n-butílico, todavia, o efeito narcótico mais acentuado do primeiro deve-se à sua maior pressão parcial de vapor, o que o torna mais perigoso.

ÁLCOOL TERC-BUTÍLICO

Sinônimos: 2-metil-2-propanol; trimetil carbinol; terc-butanol.

Encontrado como líquido incolor ou como sólido (ponto de fusão 25,5°C). É utilizado em vernizes, essência de frutas e perfumes e como aditivo da gasolina sem chumbo. É também uma substância química intermediária.

Exposição a altos níveis causa irritação (efeito semelhante ao de seus isômeros) em olhos, pele, narina e faringe, cefaleia, náuseas, fadiga e tonteiras. A toxicidade do álcool terc-butílico é maior do que a do o álcool sec-butílico, porém menor que a do álcool n-butílico. No entanto, tem efeito narcótico mais acentuado que os dois últimos, que se deve à sua maior pressão parcial de vapor, o que o torna mais perigoso.

ÁLCOOL FURFURÍLICO

Sinônimos: 2-furil carbinol; 2-furanmetanol; álcool furfural.

É um líquido incolor que se torna escuro em contato com o ar. É utilizado na síntese de resinas (incluindo resinas furânicas e resinas fenólicas) para confecção de machos de molde (fundição). É também um solvente para ésteres de celulose, resinas e corantes e um propelente líquido.

Pode produzir irritação em olhos, pele e mucosas e, em altas concentrações, depressão do sistema nervoso central. Estudos mostraram que trabalhadores de processo de confecção de machos (fundição) expostos a níveis de 8,6 a 10,8 ppm não experimentaram algum sintoma, mas dois trabalhadores tiveram lacrimejamento quando expostos a 15,8 ppm (com formaldeído a 0,33 ppm). O odor do álcool furfurílico é sentido a aproximadamente 8 ppm e a mistura do mesmo com ácidos resulta em polimerização, uma reação altamente exotérmica que pode resultar em explosão.

ÁLCOOL ISOAMÍLICO

Sinônimos: 3-metilbutanol-1; isobutil carbinol; álcool isopentílico.

É um líquido incolor com odor pungente, utilizado como solvente; em sínteses químicas; na manufatura de vernizes, seda artificial e pólvora sem fumaça.

É um irritante de olhos e mucosas. Em altas concentrações produz narcose em animais e é possível que possa produzir efeito semelhante no homem. Voluntários humanos expostos a 100 ppm por três a cinco minutos experimentaram irritação na garganta e a 150 ppm também nos olhos e narinas. Efeitos crônicos não são relatados no ser humano.

ÁLCOOL ISOBUTÍLICO

Sinônimos: isobutanol; 2-metil-1-propanol; isopropilcarbinol.

É um líquido incolor, utilizado em removedores de tintas, vernizes, fluidos hidráulicos e produtos de limpeza e na síntese de ésteres isobutílicos.

Causa leve irritação na pele. Não há relato de irritação ocular após exposição a 100 ppm por oito horas. Nenhum efeito crônico é relatado no homem. Em altas concentrações causa narcose em animais e é possível que possa produzir efeito semelhante no homem.

ÁLCOOL ISOOCTÍLICO

Sinônimos: isooctanol; 2-etil-hexanol; álcool 2-etil-hexílico.

É um líquido encontrado em um mistura de isômeros relacionados (álcoois primários com cadeia aberta), utilizado como solvente para nitrocelulose, ureia, resinas, vernizes alquídicos e esmaltes; em cerâmicas; em papéis de revestimento; em tecidos e em borrachas.

O contato com a pele pode produzir queimaduras, dependendo da intensidade da exposição, e pode haver absorção provocando tonteiras, náuseas e cefaleia. Já o contato com os olhos produz hiperemia e dor. A ingestão pode causar náuseas, vômitos e diarreia.

ÁLCOOL ISOPROPÍLICO

Sinônimos: isopropanol; 2-propanol; dimetilcarbinol.

É um líquido incolor, utilizado na manufatura da acetona; como solvente; em loções de cabelo, cosméticos e produtos farmacêuticos.

É um irritante de olhos e membranas mucosas e exposição a concentrações elevadas pode causar depressão do sistema nervoso central. Humanos expostos a 400 ppm por três a cinco minutos experimentaram leve irritação em olhos, nariz e garganta e a 800 ppm, apesar da irritação não ser mais intensa, consideraram a atmosfera desconfortável. A toxicidade do álcool isopropílico é mais conhecida pelos casos de ingestão, acidental ou intencional. Dose de 25 mL em 100 mL de água pode produzir rubor facial, tonteiras, bradicardia e hipotensão. Outros sintomas descritos são cefaleia, vômitos, choque e coma. Intoxicações graves podem cursar com insuficiência renal aguda oligúrica. A dose letal é estimada entre 160 e 240 mL.

ÁLCOOL PROPARGÍLICO

Sinônimos: etinol carbinol; acetileno carbinol; álcool propiólico; 2-propin-1-ol; álcool 2-propinílico.

É um líquido claro, cor de palha, utilizado na prevenção da introdução de hidrogênio no

aço (que o torna quebradiço sob esforço); como anticorrosivo; como estabilizador de solventes e como fumigante. É também um produto químico intermediário.

É considerado um irritante de olhos e pele. Altas concentrações atmosféricas desse álcool podem ser atingidas rapidamente em ambientes fechados, oferecendo risco de morte, mesmo em curtos períodos de exposição. Entretanto, não são descritos relatos desse efeito no homem. É altamente tóxico também quando ingerido e pode ser absorvido pela pele em quantidades tóxicas.

ÁLCOOL N-PROPÍLICO

Sinônimos: 1-propanol; n-propanol; álcool propílico; etil carbinol.

É um líquido claro, com odor característico de álcool, utilizado como solvente e em sínteses orgânicas.

Tem baixa toxicidade e é um irritante de olhos, pele e mucosas. Em altas concentrações causa narcose em animais e é possível que possa produzir efeito semelhante no homem. Exposição a 400 ppm por três a cinco minutos produz leve irritação em olhos, narinas e garganta. O contato repetido com a pele pode produzir irritação. A ingestão produz cefaleia, sonolência, cólicas abdominais, náusea e diarreia. O limiar do odor (40 ppm) e as propriedades irritantes tornam a possibilidade de exposição a níveis perigosos improvável.

CICLO-HEXANOL

Sinônimos: hexa-hidrofenol; álcool ciclo-hexílico; hidroxiciclo-hexano; hexalina; hidralina; anol; adronal; naxol.

É um líquido viscoso incolor, utilizado na manufatura de detergentes e plásticos e como solvente de óleos, resinas e etilcelulose.

Causam irritação de olhos e vias aéreas superiores. Em altas concentrações causa narcose em animais e é possível que possa causar efeito semelhante no homem. Cefaleia foi descrita após exposição prolongada a concentrações excessivas, mas não determinadas.

HEXILENOGLICOL

Sinônimos: 2-metil-2,4-pentanodiol; 2,4-hidróxi-2-metil pentano; isol.

É um líquido utilizado como aditivo de combustíveis e lubrificantes; como solvente em cosméticos e na refinação do petróleo; como agente de acoplamento em fluidos de freio e tintas de impressão; e como agente anticongelante na gasolina.

É um irritante de olhos, membranas mucosas e pele e que pode causar narcose em exposições a altos níveis. A avaliação da resposta sensorial em humanos mostrou que exposição a 50 ppm por 15 minutos produz leve percepção de odor e leve irritação nos olhos. A 100 ppm o odor torna-se mais detectável e leve desconforto nasal e respiratório é notado. A 1.000 ppm por cinco minutos vários graus de irritação em olhos, garganta e respiratório são descritos. Estudo detectou que 2,8% de um grupo de trabalhadores com eczema expostos ao hexilenoglicol apresentou teste de contato positivo.

METILCICLO-HEXANOL

Sinônimos: hexa-hidrocresol; hexa-hidrometilfenol; metil-hexalina.

É um líquido viscoso incolor, utilizado como solvente para vernizes, antioxidantes em lubrificantes e agentes misturadores de sabões para tecidos.

A exposição pode causar cefaleia, irritação ocular e de vias respiratórias superiores após exposição excessiva a elevadas concentrações. Em altas concentrações causa narcose em animais e é possível que possa provocar efeito semelhante no homem.

METILISOBUTILCARBINOL

Sinônimos: álcool metilamílico; 4-metil-2-pentanol.

É um líquido incolor utilizado como solvente, em sínteses orgânicas e em fluidos de freio.

Indivíduos expostos a 50 ppm por 15 min apresentaram irritação nos olhos. Nenhum outro efeito agudo ou crônico foi relatado no homem. Em altas doses causa narcose em animais e é possível que possa produzir efeito semelhante no homem.

REFERÊNCIAS

1. Abramson S, Singh AK. Treatment of the alcohol intoxications: ethylene glycol, methanol and isopropanol. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2000 Nov;9(6):695-701.
2. Al-Sanouri I, Dikin M, Soubani AO. Critical care aspects of alcohol abuse. South Med J. 2005 Mar;98(3):372-81.
3. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1999;37(5):537-60.
4. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2002;40(4):415-46.
5. Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J, Jr. Alcohol withdrawal syndrome. Am Fam Physician. 2004 Mar 15;69(6):1443-50.
6. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. N Engl J Med. 2001 Feb 8;344(6):424-9.
7. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. N Engl J Med. 2009 May 21;360(21):2216-23.
8. Bucaretchi F, De Capitani EM, Madureira PR, *et al.* Suicide attempt using pure methanol with hospitalization of the patient soon after ingestion: case report. Sao Paulo Med J. 2009 May;127(2):108-10.
9. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle – Urgências e Emergências 2012/13. Artes Médicas Ltda ; 2012. Parte I- Cap 3, 26:43.
10. Caravati EM, Erdman AR, Christianson G, *et al.* Ethylene glycol exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2005;43(5):327-45.
11. Cowan E. Ethanol intoxication in adults. Version 18.1. UpToDate 2010. Disponível em: http://www.uptodate.com/home/store.do. Acessado em 15 jul 2010.
12. Cuculi F, Kobza R, Ehmann T, Erne P. ECG changes amongst patients with alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. Swiss medical weekly. 2006 Apr 1;136(13-14):223-7.
13. Dawson DA. Methodological issues in measuring alcohol use. Alcohol Res Health. 2003;27(1):18-29.
14. Guerra DSL, Andrade FAF. Síndrome de abstinência alcoólica: conceito e tratamento. Belo Horizonte: Jornal Mineiro de Psiquiatria, ano VIII, 20ed., 2003. Disponível em: http://www.jmpsiquiatria.com.br/edicao_20/artigos_edicao_20/06_sindrome.htm. Acessado em 03 ago 2010.
15. Hall TL. Fomepizole in the treatment of ethylene glycol poisoning. Cjem. 2002 May;4(3):199-204.
16. Hantson P, Mahieu P. Pancreatic injury following acute methanol poisoning. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2000;38(3):297-303.
17. Hartsell Z, Drost J, Wilkens JA, Budavari AI. Managing alcohol withdrawal in hospitalized patients. Jaapa. 2007 Sep;20(9):20-5.
18. Henderson WR, Brubacher J. Methanol and ethylene glycol poisoning: a case study and review of current literature. Cjem. 2002 Jan;4(1):34-40.
19. Jammalamadaka D, Raissi S. Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. Am J Med Sci. 2010 Mar;339(3):276-81.
20. Judge BS. Metabolic acidosis: differentiating the causes in the poisoned patient. Med Clin North Am. 2005 Nov;89(6):1107-24.
21. Kan G, Jenkins I, Rangan G, *et al.* Continuous haemodiafiltration compared with intermittent haemodialysis in the treatment of methanol poisoning. Nephrol Dial Transplant. 2003 Dec;18(12):2665-7.
22. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Jan;3(1):208-25.
23. Laranjeira R, Nicastri S, Jerônimo C, Marques AC. Consenso sobre a síndrome de abstinência do álcool (SAA) e o seu tratamento. Rev Bras Psiquiatr 2000;22(2):62-71.
24. Lynd LD, Richardson KJ, Purssell RA, *et al.* An evaluation of the osmole gap as a screening test for toxic alcohol poisoning. BMC Emerg Med. 2008;8:5.
25. Maciel C, Kerr-Corrêa F. Complicações psiquiátricas do uso crônico do álcool: síndrome de abstinência e outras doenças psiquiátricas. Rev Bras Psiquiatr 2004;26(Supl I):47-50.
26. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, *et al.* Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. Archives of internal medicine. 2004 Jul 12;164(13):1405-12.
27. Ministério das Cidades. Departamento Nacional de Trânsito. Conselho Nacional de Trânsito. Resolução No. 206 de 20 de outubro de 2006. Brasília: CONTRAN, 2006.
28. Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: Part II: specific poisonings. Chest. 2003 Mar;123(3):897-922.

29. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoolism. Social work education for the prevention and treatment of alcohol use disorders. Module 1. Epidemiology of Alcohol Problems in United States. Bethesda: NIAAA, 2005. Disponível em: http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/social/module1epidemiology/module1.html. Acessado em 02 ago 2010.

30. Otero-Anton E, Gonzalez-Quintela A, Saborido J, *et al.* Prolongation of the QTc interval during alcohol withdrawal syndrome. Acta cardiologica. 1997;52(3):285-94.

31. Santos Jr. EAS, Moura JA. Álcoois e síndrome de abstinência alcoólica. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na Prática Clínica. Belo Horizonte: Folium, 2001. p.41-51.

32. Santos Jr. EAS, Buschinelli JTP, Della Rosa HV, Salgado PET, Colacioppo S, Mendes R. Condições de risco de natureza química. In: Mendes R. Patologia do Trabalho. 2a. ed. Vol. 1. Cap. 7. p.327-514.

33. Scalley RD, Ferguson DR, Piccaro JC, Smart ML, Archie TE. Treatment of ethylene glycol poisoning. Am Fam Physician. 2002 Sep 1;66(5):807-12.

34. Sivilotti MLA, Winchester JF. Methanol and ethylene glycol poisoning. Version 18.1. UpToDate 2010. Disponível em: http://www.uptodate.com/home/store.do. Acessado em 15 jul 2010.

35. Vogel C, Caraccio T, Mofenson H, Hart S. Alcohol intoxication in young children. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1995;33(1):25-33.

A

A

do
o
cá
du
da
ci
de
d
ti

Analgésicos e Anti-inflamatórios 06

Luciana Reis Silveira

ANALGÉSICOS

A analgesia pode ser alcançada por diversas técnicas, entre elas a ação farmacológica se destaca na cultura ocidental e globalizada, com o uso, e mesmo abuso, de medicamentos. Inocência seria se referir à analgesia secundária às drogas como inócua, sendo fatores de escolha da medicação sua potência analgésica e potenciais efeitos adversos. Segundo a classificação de Thompson e Rawlins, os efeitos adversos às drogas podem ser divididos, de forma lógica, nos tipos A e B, conforme os critérios no Quadro 6.1.

Quadro 6.1 Classificação dos efeitos adversos às drogas

Característica	Tipo A	Tipo B
Apresentação farmacológica clínica	Aumentada	Bizarra
Previsibilidade	Sim	Não
Dose dependente	Sim	Não
Morbidade	Alta	Baixa
Mortalidade	Baixa	Alta

Adaptação de Rawlins, MD.

Na Quadro 6.2 têm-se exemplos de efeitos adversos de alguns medicamentos abordados neste capítulo:

Quadro 6.2 Exemplos de efeitos adversos de medicamentos

Medicamentos	Tipo A	Tipo B
Aines	Erosões Gástricas, dispepsia	Asma, hepatotoxicidade, supressão medular
Paracetamol	Hepatotoxicidade	Anafilaxia
Esteroides Tópicos	Atrofia cutânea, rosácea, supressão adrenal	

Adaptação de Rawlins, MD.

O controle da dor pode ocorrer com o uso de medicamentos de diversas classes farmacológicas: anestésicos, compostos voláteis, acetaminofeno, AINES, opioides, barbitúricos, entre outros (propofol, quetamina). Registros do uso da analgesia farmacológica se remetem ao princípio do século XIX, com o uso da cocaína e seus derivados. Consultem neste livro os capítulos específicos para informações sobre as drogas citadas.

Ampla é a discussão sobre automedicação, posição da indústria farmacêutica e o impacto na saúde da analgesia, especialmente sobre seus benefícios e cuidados necessários.

Diversos países comercializam analgésicos derivados pirazólicos, como dipirona, antipirina, aminopirina e propifenazona. A dipirona é a mais difundida e estudada e é a única droga cujos re-

sultados de trabalhos recentes duplo-cegos estão disponíveis. Sua administração oral tem se mostrado mais efetiva que as doses equivalentes de AAS e paracetamol, no alívio da dor pós-operatória. Há eficácia similar na administração de 2,5 g intravenosa de dipirona quando comparados a 50 mg de pentidina. Nos pacientes portadores de cólicas renal e biliar, 2,5 g de dipirona administrados por via intravenosa demonstraram eficácia semelhante a 50 mg de indometacina ou petidina.

A fenilbutazona e oxifenbutazona não são amplamente utilizadas para a analgesia devido a características tais como eficácia e tolerância na comparação com os demais fármacos dessa classe.

A dipirona é um inibidor da COX rapidamente reversível, com pico plasmático geralmente ocorrendo aproximadamente uma hora após ingestão.

A meia-vida dos pirazólicos é variável entre uma e duas horas para a propifenazona e sete horas (sendo duas horas dos metabólitos ativos 4-metilaminoantipirina, MAA). A meia-vida da antipirina apresenta grande variedade individual entre cinco e 35 horas.

Distintamente dos AINES habituais, os derivados pirazólicos antipirina, aminopirina e propifenazona são pouco ligados às proteínas plasmáticas (aproximadamente 15%).

Sofrem extensa biotransformação, tanto a aminopirina quanto a dipirona aos metabólitos ativos.

Como efeito colateral mais descrito dos derivados pirazólicos, há *rash* cutâneo. Efeitos no trato gastrintestinal são mais raros. Discrasias sanguíneas geralmente associadas à aminopirina são destacadas na literatura, mas sua real incidência com a dipirona é menor que a referida há 30 anos para a amidopirina.

Aminopirina é absorvida de forma rápida e completa por via oral. A concentração plasmática máxima alcançada 1,5 h após a administração de 500 mg foi de 10 µL/mL. A meia-vida biológica encontra-se entre duas e três horas, o volume de distribuição relativo é de 60%, em média. Aminopirina não metabolizada é excretada apenas em pequenas quantidades.

As vias metabólicas principais são as de demetilação (4-metilaminoantipirina e 4-aminoantipirina) e acilação (4-acetil e 4-formilaminoantipirina), existindo outros produtos da biotransformação.

Após a administração oral de 480 mg de [14C]-dipirona, a concentração sérica máxima alcançada entre uma e 1,5 h foi de 13.4 ± 0.8 µL/mL. A dipirona não é detectável no sangue nem na urina. Quatro dos seus sete metabólitos podem ser identificados iguais aos principais metabólitos da aminopirina. Suas ações são antitérmica, anti-inflamatória, analgésica e antiespasmódica. Tem formulação 2,3-di-idro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il metilamino e nomenclaturas associadas aos cátions associados dipirona sódica, mais comum, seguida da dipirona magnésica.

A Resolução RE nº 1.260, de 15 de agosto de 2001, baseada no Relatório Final do "Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona", demonstrou consenso sobre sua evidente eficácia como analgésico e antitérmico. O objetivo desse painel foi a promoção de amplo esclarecimento sobre os aspectos de segurança da dipirona, frequentemente questionados por diversos segmentos médico-científicos e representantes de setores envolvidos na defesa do consumidor. A dipirona é um analgésico e antipirético do grupo das pirazolonas no mercado mundial há 80 anos. É comercializado em mais de 100 países, entre eles Alemanha, Itália, França, Holanda, Finlândia, Espanha, Argentina e México. É o analgésico-antipirético mais utilizado no Brasil. Sua história é, no entanto, pontilhada por ataques ao seu perfil de segurança.

Notórios são os riscos atribuídos ao uso desse fármaco, contudo, na população brasileira são descritos como baixos, segundo dados disponíveis, sendo similares, ou menores, que o de outros analgésicos e antitérmicos disponíveis. Sua ocorrência não é suficiente para alterar o *status regulatório (venda sem prescrição). A proposta da regulamentação inclui manutenção das discussões baseadas em estudos, promoção de uso racional desses medicamentos.*

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS

Foi sintetizado na Alemanha, em 1897, pelo funcionário da empresa Bayer, Felix Hoffmann, o primeiro anti-inflamatório, o ácido acetilsalicílico (AAS), ainda amplamente usado nos dias atuais. No último centenário, usos diversos foram estabelecidos para tal medicamento, como analgésico, antipirético, anti-inflamatório e antiagre-

gante plaquetário. Com a evolução da produção farmacêutica, diversos alvos terapêuticos foram definidos para os anti-inflamatórios não hormonais, incluindo tratamento para cefaleias, cólicas menstruais, síndromes dolorosas músculo-esqueléticas e artrites inflamatórias.

A ampla prescrição de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) é notória no cenário mundial e geralmente bem tolerada, contudo, pode levar a efeitos adversos. Estima-se que entre 15 e 20 milhões de americanos recebam esse tipo de medicamento no tratamento e controle da dor e inflamação. Acima de 70 milhões de prescrições e mais de 30 bilhões de doses individuais de AINES são consumidos ao ano nos Estados Unidos.

Tem sido descrita a associação entre as queixas de dores crônicas e o envelhecimento da população. Outra questão de interesse para a saúde pública é a automedicação, com importante impacto nas intoxicações agudas, principalmente pela disponibilidade de contato com uma série de fármacos e compra facilitada. Com a extensa utilização dos AINES, intoxicações crônicas e agudas, acidentais e intencionais são esperadas nas diversas faixas etárias. É fundamental a compreensão farmacológica e toxicológica dessas substâncias, para a atenção adequada aos pacientes.

O desconhecimento na abordagem pela equipe médica pode ser um fator explicativo para as 44 intoxicações fatais notificadas no ano de 2008, pelo *American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System*.

Os AINES têm seus efeitos tóxicos descritos, majoritariamente, como autolimitados, mesmo quando consumidos em quantidades significativas. Entretanto, o aumento de prescrições e consumo associa-se ao número de casos de sobredosagens reportados aos centros de intoxicações.

Mais de 20 drogas são consideradas AINES e seu efeito é o decréscimo da síntese de prostaglandinas, por inibição reversível da ciclo-oxigenase (COX). Esta é uma enzima catalisadora da formação das prostaglandinas e tromboxanos, tendo como precursor o ácido araquidônico. Os AINES são inibidores competitivos da ciclo-oxigenase (COX) e evitam a formação dos produtos metabólicos citados, mas sem interferência na via dos leucotrienos e demais eicosanoides.

Existe diferença na ação dos AINES como salicilatos que se ligam irreversivelmente à COX, inibindo a produção por toda a vida da célula, e o acetominofeno, que inibe a COX centralmente.

O resultado final da inibição da COX pelos AINES é a redução da produção das prostaglandinas e, consequentemente, da dor e da inflamação.

Disfunções neurológicas, pulmonares, hemodinâmicas e hepáticas podem ocorrer, mas a sua relação com as prostaglandinas ainda é incerta. Elas estão envolvidas na manutenção da integridade da mucosa gastrintestinal, assim como na regulação do fluxo sanguíneo renal, justificando danos em intoxicações.

Duas isoformas da ciclo-oxigenase são identificadas e os AINES inibem ambas. A ciclo-oxigenase-1 (COX-1) é responsável por gerar as prostaglandinas que mantêm a função orgânica (proteção da integridade da mucosa gástrica) e gerar o fator tromboxano plaqueta-derivado (responsável pela agregação plaquetária e vasoconstrição). Estudos confirmam o papel da COX-1 no processo inflamatório e se associa aos efeitos colaterais do uso desses fármacos. A COX-1 está presente em vários tecidos, enquanto a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) é induzida durante a resposta inflamatória e produz prostaglandinas que medeiam a dor e a inflamação e sua atividade está aumentada nesses processos. A COX-2 é também expressa nos rins e endotélio vascular. Clássicos, os AINES mais antigos, como ibuprofeno, inibem a COX-1 mais que a COX-2, já os mais novos, como celecoxib, valdecoxib e rofecoxib, inibem a COX-2, predominantemente, diminuindo os efeitos colaterais no trato gastrintestinal. Contudo, tal seletividade se perde na superdosagem.

Até o momento não foi comprovada diferença entre a efetividade dos AINES. A indicação dos inibidores seletivos da COX-2 para pacientes com efeitos adversos comprovadamente relacionados aos AINES não seletivos é consensual, assim como em certos quadros de atopia pelo AAS, com cautela. Advertências sobre a possibilidade de eventos tromboembólicos e cardiovasculares são as mais comuns. Nenhum AINES específico da COX-2 foi liberado para uso na faixa etária pediátrica. Apenas se autoriza a prescrição do meloxicam (acima de 13 anos) e do etoricoxibe (acima de 16 anos) para a faixa hebiátrica.

Observa-se de forma esquemática no fluxograma da Figura 6.1 o mecanismo de ação descrito.

As Figuras 6.2, 6.3 e 6.4 esquematizam a classificação dos AINES por suas respectivas vias de produção.

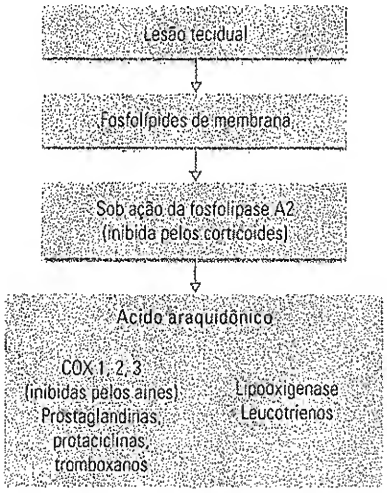


Figura 6.1 Mecanismo de ação dos AINES.
Adaptado de PROCLIM.

Em 2007, as ligações documentadas pelo sistema de informação americano – *American Association of Poison Control Centers National Poison Data System* (AAPCC NPDS) – recebidas pelos centros de controle de intoxicações americanos (*US Poison Control Centers*) incluíram 307.590 casos envolvendo AINES (excluindo-se os salicilatos). Entre esses, 205.245 eram por exposição exclusiva. Mais de 100 mil envolviam AINES e coingestão de outros fármacos ou mais de uma substância potencialmente tóxica. Foram referidos 79.130 episódios por uso de ibuprofeno no relatório anual da AAPCC NPDS, dos quais 10.557 foram tratados em unidades médicas, 537 foram considerados intoxicados moderados e 35 graves, sem registro de mortes. Dos 12.620 casos associados ao naproxeno, 2.379 necessitaram de atendimento médico, 175 por intoxicação moderada e seis graves. Em 2007, segundo dados da AAPCC NPDS, duas mortes foram atribuídas à superdosagem de AINES, ambas secundárias ao uso exagerado de naproxeno. Tanto as intoxicações agudas quanto as crônicas por AINES resultaram em morbidade (risco potencial de morte ou deficiência/ comprometimento residual importante) e mortalidade significativas.

O sistema de informação médico *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System* (ARAMIS) estima que mais de 100 mil hospitalizações e mais de 16 mil mortes ocorrem anualmente, nos Estados Unidos, devido às complicações relacionadas ao uso de AINES, com custo superior a 2 bilhões de dólares. Eventos gastrintestinais, renais, neurológicos (sistema nervoso central), hematológicos e dermatológicos são esperados. Não há evidências específicas relacionando sexo, raça e toxicidade dos AINES. A maioria dos expostos foi de crianças menores de seis anos.

A absorção oral dessas drogas é praticamente total, com pico do nível sérico em uma a duas horas. A ingestão de doses tóxicas com alimentação podem atrasar para mais uma ou duas horas.

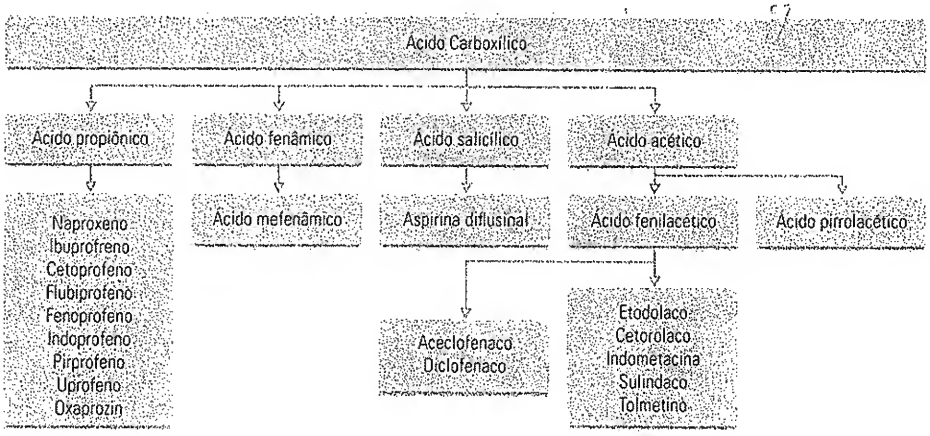


Figura 6.2 Classificação dos AINES e vias de produção. Adaptado de PROCLIM.

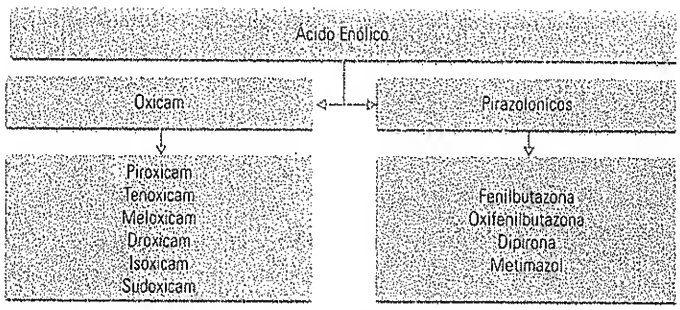


Figura 6.3 Classificação dos AINES e vias de produção. Adaptado de PROCLIM.

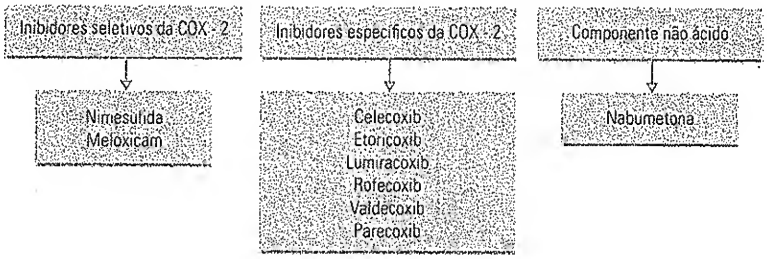


Figura 6.4 Classificação dos AINES e vias de produção. Adaptado de PROCLIM.

São ácidos fracos e aproximadamente 99% de seus produtos se ligam a proteínas plasmáticas, com pequeno volume de distribuição (0,1 a 0,2 L/kg). Tanto nas situações de hipoproteinemia quanto nas ingestões maciças podem ampliar esse volume de distribuição nos tecidos, incluindo o sistema nervoso central.

Apresentam metabolismo hepático por biotransformação e excreção urinária. A meia-vida é em geral abaixo de oito horas, mas conforme a droga e a dose pode variar entre uma e 50 horas.

O Quadro 6.3 exemplifica os AINES mais usados e respectivas meia-vidas.

Quadro 6.3 Meia vida de AINES mais usados

Classificação	Fármaco
Meia-vida baixa – até 8 h	Ibuprofeno, indometacina, cetorolaco, diclofenaco
Meia-vida alta – acima de 8 h	Naproxeno (9 a 20 h), oxaprozina (25 a 50 h), piroxicam (30 a 86 h), fenilbutazona (50 a 100 h)

Adaptação de POISINDEX® Managements.

Evidente é a importância da anamnese na abordagem ao paciente, não diferindo no caso envolvendo intoxicação por anti-inflamatórios. Atenção deve ser dada à ingestão, horário, quantidade, coingestão e associação de demais drogas com potencial tóxico, importante frente à possível benignidade do uso isolado de AINES. O exame físico pode revelar-se como inespecífico em casos leves, geralmente até alterações do sistema nervoso central em quadros graves, raros.

Abordagem inicial com diagnóstico diferencial dirigido conforme anamnese e exame físico inicial podem levar à solicitação de exames complementares, especialmente associada à ingestão de outras drogas em intoxicações agudas mistas, nos casos moderados e graves, não sendo indicada em pacientes assintomáticos. São esses: glicemia capilar, eletrocardiograma, função renal, ionograma, hemograma com contagem de plaquetas, gasometria arterial em casos de sintomatologia neurológica e ingestão maciça (acima de 400 mg/kg para crianças e acima de 6 g para adultos).

A dosagem do nível sérico dos AINES pode ilustrar a gravidade da intoxicação, mas não se correlaciona à sintomatologia, não tem utilidade clínica nem interfere no manejo do paciente, agudamente.

Segundo revisão da literatura de 5.000 sobredoses de AINES, são descritos os sintomas do trato gastrintestinal e neurológicos, como náuseas, vômitos, turvação visual, tontura e sonolência. Percentual inferior a 0,5 em tal pesquisa

demonstrou quadros graves como insuficiência renal, sendo que a maioria não requereu atenção médica. Ingestões abaixo de 100 mg/kg não se associam a intoxicações (excetuando-se os casos de ácido mefenâmico e fenilbutazona).

Distúrbios ácido-base com acidose associada a aumento de anion gap, acidose metabólica (combinação de ácidos fracos dos metabólitos de AINES), acidose lática pela hipóxia e convulsões podem ser descritos em casos de ingestão descontrolada (por exemplo, medicação veterinária usada por seres humanos) de fenilbutazona, ibuprofeno, naproxeno.

Insuficiência renal aguda e síndrome nefrótica devido à disfunção renal e necrose papilar renal aguda (hematuria macroscópica, cólica renal devido à isquemia de parênquima renal) são raras. Geralmente a fisiopatologia esperada para as alterações renais encontra-se na redução do débito cardíaco por hipovolemia, falência cardíaca ou hepática na considerada intoxicação grave. A inibição da vasodilatação mediada pelas protaglandinas consequentemente resultam em vasoconstrição e redução da perfusão renal, sendo reversível o processo com a interrupção do uso do AINE.

A toxidade central relacionada aos anti-inflamatórios pode incluir ataxia, nistagmo, cefaleia e desorientação. Casos graves (convulsões que podem ser tratadas com benzodiazepínicos) podem ser associados à ingestão de ácidos propiônicos, pirazólicos, ácidos acéticos e fenâmicos, ainda sem mecanismo definido. Sugere-se que o decréscimo da síntese de prostaglandinas cerebrais e tromboxanos reduz o limiar convulsivo.

Repercussões hematológicas reversíveis com a descontinuação do uso dos AINES são referidas ao uso de fenilbutazona e indometacina.

As reações alérgicas podem se apresentar de forma variada como urticária, asma e anafilaxia, com necessidade de suporte imediato e contraindicação ao retorno do uso.

Recomenda-se que a descontaminação gastrintestinal com uso de carvão ativado se reserve aos casos de ingestão aguda maciça, considerando-se as contraindicações. Não há benefícios de múltiplas doses de carvão ativado em intoxicações por AINES, não sendo recomendadas de rotina, contudo, sugere-se tal possibilidade em intoxicação grave por medicamentos de liberação lenta. Há baixa recirculação entero-hepática na maioria das vezes (exceto naproxeno, nabumetona e piroxicam).

Não há evidências de benefício e eficácia com a alcalinização de rotina. Existem casos na literatura com indicação em ingestão maciça de AINES associada à acidose.

Plasmaférese foi usada em dois casos na literatura em intoxicação aguda, um por fenilbutazona e outro por ibuprofeno.

Não existe antídoto disponível para tais intoxicações.

A remoção extracorpórea não é considerada efetiva devido à característica ligação proteica dos AINES.

A previsão de alta poderá se dar após quase seis horas de observação para pacientes assintomáticos, com ingestão de baixas doses, dependendo da meia-vida do medicamento, excluída a ideação suicida. Os pacientes com ingestão intencional por tentativa de autoextermínio, com suspeita ou confirmação de altas doses, sinais de gravidade (como acidose, insuficiência renal, repercussões neurológicas), coingestão de demais fármacos e comorbidades psiquiátricas deveriam permanecer internados pelo tempo mínimo de 24 horas, como orientação para casos de intoxicação por ácido mefenâmico e fenilbutazona.

ANTI-INFLAMATÓRIOS HORMONAIS

CORTICOSTEROIDES

Os dados históricos sobre estudos da adrenal remontam ao anatomista Bartolomeu Eustachio, 150 anos antes da sua publicação pelo Vaticano, em 1714. Seguiram-se demais estudiosos, entre eles Thomas Addison, que em 1855 descreveu a doença destrutiva das glândulas com final fatal para os pacientes. Ao final da década de 40, no século XX, houve a extração de vários hormônios da adrenal, entre eles a cortisona. A descrição do sistema renina-angiotensina-aldosterona remete ao ano de 1960, por Laragh. Essa história resultou na produção sintética dos conhecidos corticosteroides (ou corticoides).

Atualmente, a prescrição de corticoides, especialmente os glicocorticoides, associa-se à ten-

tativa de controle de resposta imunológica, alérgica e inflamatória.

Na Quadro 6.4, adaptado da publicação na base de dados Micromedex no ano de 2011, verifica-se o agrupamento apresentado de forma decrescente de suas potências (Kastrup, 1989; Cornell & Stroughton, 1984).

A ingestão aguda, mesmo em altas doses de corticosteroides orais, raramente leva a repercussões clínicas. A segurança e parcos relatos de efeitos colaterais de pulsoterapia (considerada a administração intravenosa de altas doses de corticoides) asseguram seu uso.

A intoxicação raramente se verifica com administrações inferiores a três semanas, mesmo em altas doses. Os efeitos tóxicos esperados geralmente se relacionam ao uso acima de tal período, com dose diária média variável e tolerância distinta dos efeitos adversos crônicos. Os efeitos colaterais estão associados mais comumente e de forma mais grave ao uso de medicações de longa duração ou curta duração, com doses múltiplas diárias. O uso de preparações de ação curta em dose única, matutina, alternada, mesmo em altas doses, reduz significativamente o risco de intoxicação crônica.

As reações descritas foram agrupadas por efeito no sistema considerado no Quadro 6.5.

A dosagem de níveis de corticoides não tem utilidade clínica. A toxicidade aguda é baixa após ingestão aguda, sendo desnecessária a descontaminação.

O tratamento sintomático e suportivo deve se adequar às manifestações de cada paciente, atentando-se para a possibilidade de coingestão de fármacos que justifiquem medidas específicas.

As reações alérgicas a corticoides não são frequentes. As reações de hipersensibilidade leves são tratadas com suspensão da droga e uso de anti-histamínicos. Os casos graves deverão receber suporte avançado de vida e adrenalina.

Prevenção da absorção no atendimento pré-hospitalar não é indicada nem pela indução da êmese nem por administração de carvão ativado. Salvo casos de coingestão com fármacos que as indique.

O carvão ativado em dose única está indicado para ingestões maciças de corticoides até duas horas após a exposição. O seu uso seriado deve ficar reservado para ingestão de grandes doses de medicamentos de liberação lenta.

Quadro 6.4 Grupos de corticoides em ordem decrescente e suas potências

Grupo I (mais potência)	Concentração (%)
Dipropionato de betametasona	0,05% (creme)
Propionato de clobetasol	0,05%
Grupo II	**Concentração (%)**
Amcinonida	0,1%
Dipropionato de betametasona	0,05% (loção)
Desoximetasona	0,25%
Diacetato de diflorasona	0,05%
Fluocinolona acetonida	0,2%
Fluocinonida	0,05%
Halcinonida	0,1%
Grupo III	**Concentração (%)**
Benzoato de betametasona	0,025%
Valerato de betametasona	0,1%
Desoximetasona	0,05%
Fluocinolona acetonida	0,025%
Flurandrenolida	0,05%
Halcinonida	0,025%
Triamcinolona acetonida	0,1%
Grupo IV	**Concentração (%)**
Valerato de betametasona	0,01%
Pivalato de desoxicortolona	0,1%
Flurandrenolida	0,025%
Valerato de hidrocortisona	0,2%
Triamcinolona acetonida	0,025%
Grupo V	**Concentração (%)**
Dipropionato de betametasona	0,05%
Desonida	0,05%
Fluocinolona acetonida	0,01%
Grupo VI (menos potência)	**Concentração (%)**
Dexametasona	0,01% – 0,1%
Hidrocortisona	0,25% – 2,5%
Acetato de metilprednisolona	0,25% – 1%

Adaptação de POISINDEX® Managements.

Quadro 6.5 Relação de sintomas por sistema orgânico

Sistemas e Funções Orgânicas	Sintomas Descritos na Literatura
Metabólicas	- insuficiência adrenal aguda após sobredose; - supressão de cortex da adrenal e do eixo pituitária adrenal; - hiperinsulinemia, resistência à insulina, teste de tolerância à glicose anormal, diabetes mellitus; - queda de TSH e T3; - síndrome de Cushing e insuficiência adrenocortical em seis crianças tratadas topicamente para dermatite de fraldas com quantidade excessiva (acima de 10 tubos); – hepatomegalia em cinco pacientes e esteatose hepática em três; - exposição crônica resulta em fácies cushingoide, fraqueza muscular e osteoporose; - retenção hídrica e de sódio associada a perda renal de potássio, hipocalcemia, edema, hipocalemia e alcalose metabólica pode ocorrer. As reações descritas foram agrupadas por efeito no sistema considerado no quadro a seguir. Há risco aumentado de desenvolvimento e piora de hipocalemia em usuários de diuréticos não poupadores de potássio concomitantemente; - supressão do crescimento em crianças é descrita.
Oftálmológicas	- catarata posterior subcapsular; - cegueira; - exacerbação de infecções; - elevação da pressão intraocular e glaucoma
Hematológica/ Imunológicas	- supressão de hipersensibilidade tardia; - inibição da migração leucocitária e de macrófagos teciduais; - inibição da secreção e ação de citocinas pró-inflamatórias; - supressão da resposta primária ao antígeno; - disseminação de infecções. Candidíase oral associada ao uso crônico de dipropionato de beclometasona inalatório é descrita, anafilaxia; - leucocitose, neutrofilia, monocitopenia, linfopenia, eosinopenia; - hipercoagulabilidade sanguínea, tromboembolismo. Raramente verifica-se eosinofilia com síndrome de Churg-Strauss associada à terapia inalatória de fluticasona.
Dermatológicas	- atrofia, estrias cutâneas, acne, hirsutismo, equimoses e cicatrização lenta;
Cardiovascular	- altas doses intravenosas em pulsoterapia se associam a arritmias cardíacas como fibrilação atrial; - fragilidade vascular, AVE, IAM, assistolia e morte súbita são descritas e uso crônico associa-se à hipertensão
Neurológicas	- reações neuropsiquiátricas, alterações do ciclo sono-vigília, pseudotumor cerebral e convulsões;
Gastrintestinal	- exposição crônica pode agravar úlceras pépticas e pancreatites agudas e prévias; - perfuração gastrintestinal referida em prematuros que receberam altas doses de dexametasona; - infiltração de lípides hepáticos.
Músculo-esquelético	- ingestão crônica causando miopatia, fraqueza e perda muscular; - necrose asséptica da cabeça do fêmur e ossos longos e fraturas osteoporóticas compressivas são reportadas
Psiquiátricas	- uso crônico pode produzir psicose.
Reprodutivo	- cortisona – categoria D pela FDA; - beclometasona, betametasona, budesonida (cápsulas, nasal *spray*), corticotropina/cosintropina, dexametasona, fluocinonida, hidrocortisona (tópico), loteprednol, metilprednisolona, mometasona/formoterol (aerossol), prednisona, prednisolona e rimexolona – categoria C; - budesonida (suspensão inalatória ou pó seco) e aciclovir/hidrocortisona (tópico) são categoria B; - fenda palatina, baixo peso ao nascer e prematuridade são descritos em filhos de gestantes em uso crônico de corticoides; - são excretados no leite materno, potencialmente supressores do crescimento do lactente pela intervenção na produção de corticosteroides endógenos. Impotência

. Adaptação de POISINDEX® Managements.

Tratamento, no uso agudo, consiste em suporte clínico, avaliação psicológica e psiquiátrica, especialmente em casos de suspeita ou confirmação de tentativa de autoextermínio.

A exposição pode ser prevenida ao não se prescrever uso prolongado (até três semanas), se possível. Quando se fizer necessário o uso crônico, a redução deve assegurar doses simples e alternativas como preparações de curta ação como prednisona, prednisolona ou metilprednisolona.

A absorção é relativamente rápida, com meia-vida de algumas horas para as formas farmacêuticas mais lentamente metabolizadas. Os efeitos de doses únicas, contudo, podem perdurar mesmo após quantidades indetectáveis no soro.

A hidrocortisona, cortisona, prednisona (78% de absorção) e prednisolona (82%), consideradas corticoides de curta ação, têm seus efeitos por até 48 horas. A ação intermediária, como a da triamcinolona, é esperada entre 48 e 72 horas e a dexametasona pode ter ação acima de três dias.

O Quadro 6.6 classifica os grupos citados.

Quadro 6.6 Classificação dos corticoides por tempo de meia-vida

Ação: Tempo de Meia-Vida	Fármacos
Ação curta (8 a 12 horas)	Cortisona e hidrocortisona
Ação intermediária (12 a 36 horas)	Prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona
Ação longa (36 a 54 horas)	Betametasona, dexametasona, parametasona, fluprednisolona

Adaptação de POISINDEX® Managements.

A biodistribuição ocorre por ligação proteica e é dependente das concentrações circulantes, podendo ser citados como exemplos: prednisolona com ligação entre 90 e 95% (em níveis abaixo de 200 ng/mL) e 70% (acima de 1 ng/mL) e a beclometasona com 87% de ligação proteica.

O volume de distribuição da prednisona é de 0,97 L/kg e a prednisolona é de 0,48 L/kg.

A excreção é baixa, por eliminação renal para prednisona e prednisolona. O *clearance* da prednisona é de 3,6 mL/min/kg e da prednisolona de 1,4 mL/min. A eliminação ocorre por tempo de meia-vida da substância envolvida: para a prednisona, 3,6 horas; prednisolona, por 2,1 a quatro horas; e beclometasona, 15 horas.

Na sobredose, dependerá do uso em cada situação. Pode-se exemplificar um caso de ingestão de 200 mg de acetonida de triamcinolona com meia-vida final de 33 dias (Schweitzer *et al.*, 2000).

O mecanismo farmacológico dessas drogas envolve efeitos sistêmicos do metabolismo dos carboidratos como gliconeogenese, catabolismo proteico exacerbado, metabolismo de lípides com redistribuição corpórea evidente nas características da síndrome de Cushing (face em lua cheia, giba, entre outros).

Verificam-se retenção de sódio e depleção de potássio, linfocitopenia e decréscimo da massa do tecido linfoide, redução da mobilidade linfocitária, da resposta imune celular e das reservas de histamina nos mastócitos.

Há sensibilização do ciclo da adenilciclase por estímulo de aminas simpaticomiméticas e redução nas manifestações do processo inflamatório. O impacto nos eventos fisiológicos difere conforme o fármaco utilizado.

Menos efeitos hidroeletrolíticos são esperados com o uso da triamcinolona, quando comparados com os da ação da hidrocortisona e cortisona, porém sua ação sobre o catabolismo proteico, com perda da massa muscular, é evidenciada no uso crônico.

Adequação da dieta proteica com restrição calórica deve ser considerada devido à estimulação aparente do apetite pelos corticoides.

As prevenções primária e secundária relacionadas ao uso dos corticoides devem ser consideradas.

O controle das convulsões deve se dar a partir de benzodiazepínicos (diazepam ou lorazepam). Se persistentes ou recorrentes, pode ser necessário o uso de fenobarbital. Monitoramento respiratório, de pressão arterial e cardíaco é inerente ao controle de qualquer quadro neurológico agudo. Intubação orotraqueal e demais cuidados específicos intensivos são importantes em casos de convulsões persistentes/ *status* epilépticos. O diagnóstico diferencial clínico e laboratorial é evidente.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução n. 1260, de 15 agosto de 2001. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/1260_01re.htm
2. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., *et al.* 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2009 Dec;47(10):911-1084.
3. Brunton LL,Lazo JS, Parker KL. Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2007.
4. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle – Urgências e Emergências 2012/13. Artes Médicas Ltda ; 2012. Parte I- Cap 3, 26:43.
5. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, *et al.* Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th, McGraw-Hill, New York 2002.
6. HilárioMOE,TerreriMT,LenCA.Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2. J. Pediatr. (Rio J.) vol.82 no.5 suppl.0 Porto Alegre Nov. 2006. Dispon;ivel em: http://www.jped.com.br/ArtigoDetalhe.aspx?varArtigo=1560&idioma=pt-BR
7. Ochi T, Goto T. Differential effect of FR122047, a selective cyclo-oxygenase-1 inhibitor, in rat chronic models of arthritis. Br J Pharmacol. 2002 Feb;135(3):782-8.
8. Parente L, Perretti M. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. Biochem Pharmacol. 2003 Jan 15;65(2):153-9.
9. Programa de Atualização em Clinica Medica (PROCLIM) organizado pela Sociedade Brasileira de Clinica Medica; diretor científico: Antonio Carlos Lopes; diretores acadêmicos: José Paulo Cipullo, Cesar Alfredo Pusch Kubiak. Porto Alegre: Artmed/Panamericana Editora, 2004. Ciclo 5 módulo 3.
10. Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. Br Med J. 1981 Mar 21; 282 (6268):974-6.
11. Stevenson, DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Immunology and Allergy Clinics of North America, Volume 18, Issue 4, 773-798.
12. Smolinske SC, Hall AH, Vandenberg SA, Spoerke DG, McBride PV. Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *overdose*. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. Drug Saf. 1990 Jul-Aug;5(4):252-74.
13. Vale JA, Meredith TJ. Acute poisoning due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical features and management. Med Toxicol. 1986 Jan-Feb;1(1):12-31.
14. Volz M, Kellner HM. Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyrone). Br J Clin Pharmacol. 1980 Oct;10 Suppl 2:299S-308S.
15. Wallace JL, Bak A, McKnight W, *et al.* Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. Gastroenterology. 1998 Jul;115(1):101-9.
16. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Jr., *et al.* 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 2003 Sep;21(5):353-421.

Anticolinesterásicos 07

Adebal de Andrade Filho
Soraya Diniz e Souza

Agentes anticolinesterásicos são substâncias capazes de inibir a ação da enzima acetilcolinesterase, com variado grau de toxicidade para os seres humanos. Estes compostos vêm sendo desenvolvidos e utilizados desde o século XIX. O interesse pelos efeitos neurotóxicos nos seres humanos começou em 1932, quando *Longe e Von Krueger* verificaram os efeitos tóxicos dos vapores dos compostos organofosforados. Desde então, vários estudos foram realizados, principalmente com propósitos bélicos. Durante a Segunda Guerra Mundial foram empregados como gases de guerra. A intoxicação ocupacional por organofosforados na agricultura ainda constitui um problema mundial.

Atualmente os anticolinesterásicos são usados como medicamentos (fisostigmina e neostigmina), no controle e combate a pragas (acaricidas, nematicidas e fungicidas) tanto na agricultura como na pecuária, além de inseticidas de uso domiciliar. Hoje, no mercado, existe expressivo número de compostos cujos princípios ativos são organofosforados e/ou carbamatos, principais responsáveis pelas intoxicações provocadas por anticolinesterásicos.

Estima-se que os anticolinesterásicos sejam responsáveis por cerca de 200.000 óbitos por ano (destes, 80% são causados por fosforados) nas regiões rurais da Ásia; e que 3.000 a 6.000 equipamentos de suporte ventilatório sejam demandados constantemente para atender aos pacientes intoxicados nesse mesmo período.

Os anticolinesterásicos podem ser encontrados em diversas formas: líquido, pó, impregnação em coleiras antipulgas, *spray*, diluídos em querosene ou água. Na maioria das vezes têm cheiro característico de alho (fosforados) associado ou não ao odor *sui generis* de querosene ou outro solvente.

Devido ao uso desses produtos, tanto em ambiente de trabalho (atividades relacionadas a agricultura, pecuária, indústria de pesticidas e comércio de produtos agroveterinários, empresas de desinsetização) como no domicílio (inseticidas), o acesso é muito fácil, tornando bastante frequente a intoxicação acidental, principalmente em crianças e trabalhadores que lidam diretamente com essas substâncias, além da intoxicação proposital, com fim suicida. Desde meados da década de 90 o mercado clandestino passou a vender carbamato ("chumbinho" é o nome popular do granulado) como raticida, fator que acarretou o aumento do número de intoxicações com esse anticolinesterásico. Deve-se atentar, entretanto, que as formas granuladas (microesferas) nem sempre têm como principal princípio ativo o carbamato aldicarb, podendo estar contaminados por outros agentes como cumarínicos, cianeto, fosforados, arsênio entre outros.

A partir de outubro de 2012 estão proibidas a produção e a comercialização e o uso de qualquer agrotóxico à base de aldicarb no Brasil.

No Brasil, dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, revelam que em 2009 foram registrados 11.484 casos de intoxi-

cações por agrotóxicos. Destes, aproximadamente 45% ocorreram na região Sudeste, seguidos da região Sul (24%), Centro-Oeste (19%) e Nordeste (12%). Em números absolutos, os estados que mais se destacaram foram São Paulo, com 2.461 casos, seguido por Rio Grande do Sul (2.065 casos), Minas Gerais (1.406 casos), Espírito Santo (1.079 casos) e Distrito Federal (1.017 casos). Em torno de 41% do total de casos registrados ocorreram por tentativa de autoextermínio e 38% por intoxicação acidental. A faixa etária mais acometida foi de adultos jovens (20 a 39 anos), que representam 37% do total, seguido por 20% de acometimentos em crianças de um a quatro anos. Há predomínio do sexo masculino (55%) sobre o feminino (45%). A maioria dos casos ocorreu na região urbana (71%). A taxa de óbitos confirmados ficou em torno de 1,62%, sendo que a maioria destes (85%) foi registrada nos casos de autoextermínio, em adultos jovens (43%) e do sexo masculino (72%).

No Quadro 7.1 são listados os principais nomes comerciais dos praguicidas organofosforados e carbamatos encontrados no Brasil.

Quadro 7.1 Principais nomes comerciais dos praguicidas organofosforados e carbamatos encontrados no Brasil

Praguicidas organofosforados		
abate	dioxation (Delnav®)	menvinphos (Phosdrin®)
azinofos-metil (Gution®)	disulfoton (Disyston®, Frimin®)	monocrotophos (Azodrin®, Nuvacron®)
bromophos (Nexion®)	ecotiofato (Fosfolino®)	mipafox
carbophenothion (Trition®)	EPN	naled (Dibrom®)
chorpyrifos (Dursban®, Lorsban®) clortion	ethion (Etionate®, Nialato®)	paraoxon (Mintacol®)
ciodrin	fenthion (Baytex®, Lebaycid®)	parathion (Ekatox®, Folidol etílico®)
coumafos	formothion (Anthio®)	phophfamidon (Dimecron®)
DEF	leptophos	phorato (Granutox®, Thimet®)
dementon (Sistox®)	malation (Malation®, Malatol®, Cistion®)	ronel (Korlan®)
diazinon (Azinon®, Basudin®)	menazon	scradan (Sitam®, Pestox®)
dacapton (Di-Captan®)	merphos (Folex®)	TEPP (Bladan®, Tetron®)
dichlorvos (DDVP®, Vapona®)	metil-demeton (Meta-Sistox®)	trichlophon (Dipterex®, Neguvon®, Tugon®)
dicrotophos (Bidrin®)	metilparation	vamidothion (Kilval®)
dimethoate (Cigon®, Dimetol®)		
Praguicidas carbamatos		
aldicarb (Temik®)	dioxacarb	methomyl (Lannate®, Metomil®, Nudrin®)
aminocarb (Matacil®)	fenetcarb	mexacarbato (Zectran®)
bendiocarb (Garvox®)	formetanato	pirimicarb (Pirimicarb®)
bux, carbaril (Sevin®, Carbaril®, Dicarban®)	landrin	propoxur (Aprocarb®, Baygon®, Uriden®)
carbofuran (Furadan®)	isoprocarb (Etrofolan®, MIPC)	thiocarb (Larvin®, Semevin®)
carbosulfan (Marshal®)	carbutilato (Tandex®)	tripate
dimetan	meobal	tsumacide
dimetilan		

FARMACOLOGIA

Os anticolinesterásicos são compostos lipossolúveis absorvíveis pelo organismo por via cutânea, respiratória e digestiva. A absorção por via respiratória é a mais eficaz, seguida pela digestiva e cutânea. Quando a via de exposição é a inalatória, o início da sintomatologia tende a ser mais precoce. A via respiratória e cutânea são as formas de exposição mais comuns nos casos acidentais, principalmente quando as regras de segurança para proteção individual não são observadas. A via digestiva é mais comum nos casos de tentativa de autoextermínio.

Após serem absorvidas, essas substâncias se distribuem por todos os tecidos, inclusive SNC, uma vez que atravessam a barreira hematoencefálica. Altas concentrações são atingidas em fígado e rins.

Os organofosforados "*Thion*", que são aqueles contendo ligação P=S (fósforo=enxofre), a princípio, não são inibidores da colinesterase e só se tornam ativos quando sofrem bioativação no fígado (mecanismo de primeira passagem) para a forma "*Oxon*" ligação P=O (fósforo=oxigênio). A meia-vida varia muito, dependendo do composto e da quantidade a que foi exposto o paciente, desde minutos até várias horas.

A eliminação da maioria dos compostos se dá pela urina e pelas fezes, com excreção de 70 a 80% da dose absorvida em 48 horas.

Os agentes anticolinesterásicos agem como inibidores da enzima acetilcolinesterase acumulando acetilcolina nos sítios colinérgicos, fazendo com que a transmissão colinérgica pós-sináptica não cesse no tempo adequado, levando, assim, à hiperestimulação.

Essa inibição ocorre devido à ligação formada entre o praguicida e a colinesterase. Quando essa ligação se forma entre o carbamato e a ACHE (acetilcolinesterase), é considerada reversível, podendo ser hidrolisada em algumas horas (12 a 24 h).

No entanto, quando essa ligação se forma entre um organofosforado e ACHE, esta é bem mais estável e a hidrólise é um processo muito lento, fazendo com que o comprometimento da enzima tenha caráter permanente, piorando o prognóstico do paciente. Neste caso, na ausência de tratamento específico, haverá "envelhecimento" da acetilcolinesterase fosforilada pela perda de grupamentos alquilas, o que torna a ligação irreversível depois de aproximadamente 48 horas.

A recuperação do *pool* de acetilcolinesterase, após intoxicação por organofosforado, varia de acordo com a natureza do composto, uso de regenerador de ACHE em tempo hábil, descontaminação eficaz e poderá levar 45 a 100 dias.

Além do bloqueio da ação da ACHE, alguns compostos organofosforados podem levar ao desenvolvimento de neuropatia periférica tardia, provavelmente secundária à fosforilação de uma enzima denominada esterase neurotóxica, com consequente degeneração axonal.

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas aparecem quando há redução de 50% ou mais dos valores de controle de ACHE. O início da sintomatologia pode acontecer alguns minutos após a exposição até algumas horas, dependendo da via, quantidade, natureza do composto, doenças preexistentes e necessidade de biotransformação para se tornar ativo. A ingestão ou a inalação conduzem a um início mais rápido de efeitos clínicos em comparação à exposição cutânea.

A exposição aos anticolinérgicos pode produzir largo espectro de efeitos clínicos, que são indicativos da hiperestimulação do sistema colinérgico.

As primeiras manifestações geralmente são muscarínicas: miose, sudorese, sialorreia, rinorreia, lacrimejamento, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia e bradicardia, incontinência urinária, broncoespasmo, dispneia, hipoxemia, hipersecreção brônquica, edema pulmonar e falência respiratória.

Menos frequentes, as manifestações nicotínicas surgem após ou concomitantemente e consistem em: fasciculações, câimbras, hipertensão arterial, fraqueza muscular, taquicardia, arritmias cardíacas e insuficiência respiratória. A sintomatologia nicotínica, quando presente, é sinal de gravidade do caso.

Associadas a este quadro podem ocorrer manifestações decorrentes do comprometimento do sistema nervoso central (SNC): ansiedade, cefaleia, tremores, convulsões, depressão do centro respiratório e coma. O coma profundo é também critério de gravidade na intoxicação pelos agentes anticolinesterásicos. Tais manifestações são mais

comuns nas intoxicações por organofosforados ou intoxicações graves por carbamato.

Observou-se diferença significativa entre os sintomas na intoxicação por carbamato, quando comparadas crianças com adultos. Predominantemente as crianças apresentaram: depressão do SNC (100%) e hipotonia (100%), enquanto que em adultos foram mais frequentes os sintomas clássicos da intoxicação por anticolinesterásicos: miose (91,7%) e fasciculações (83,3%). Recomendável atenção às crianças, pois a ausência de sinais muscarínicos e/ou nicotínicos não exclui a possibilidade de intoxicação por carbamato nessa faixa etária.

O diagnóstico é baseado na história do contato com o agente, início da sintomatologia típica até 12 horas após a possível exposição, comprometimento da ACHE (documentado pela avaliação laboratorial) e melhora dos sinais com a administração de atropina. Veja o Quadro 7.2.

A síndrome intermediária é caracterizada por fraqueza muscular resultando em falência respiratória e pode ocorrer 24 a 96 horas após a intoxicação aguda por fosforados. Alguns autores relatam incidência de 5 a 10% de casos graves. O quadro surge após a supressão dos sinais nicotínicos e muscarínicos. É caracterizada por paralisia das musculaturas proximal dos membros, flexora do pescoço e respiratória (diafragma e músculos intercostais). A síndrome instala-se abruptamente e o primeiro sinal é o paciente não conseguir levantar sua cabeça da cama. A consciência é preservada, exceto nos caso que tenha evoluído com hipóxia. A fisiopatologia continua ainda não esclarecida. É importante ressaltar que nessa fase não há correlação da sintomatologia com a atividade da acetilcolinesterase. Sabe-se que é mais comum nas intoxicações com agentes organofosforados, mais lipofílicos, tais como o *fenthion*. A recuperação clínica ocorre de quatro a 18 dias.

É relatada também sintomatologia de instalação mais tardia, que pode ocorrer de sete a 21 dias após a intoxicação aguda ou mais comumente em indivíduos expostos cronicamente aos organofosforados. A neuropatia periférica tardia é caracterizada por dores musculares, fraqueza progressiva, iniciando em membros inferiores, associada à perda de sensibilidade e diminuição dos reflexos tendinosos e paralisia flácida de músculos distais. É seguido por espasticidade, hipertonicidade, hiper-reflexia, mioclonias e pelos reflexos anormais, que indicam dano aos trato piramidal, com paralisia superior permanente do neurônio de motor. Em alguns pacientes, a recuperação atinge somente braços e mãos, sem chegar às extremidades mais baixas, o que é compatível com dano à medula espinal. O estudo eletroneuromiográfico revela padrão de denervação parcial, provavelmente devido à inativação da esterase neurotóxica, com consequente degeneração axonal, que pode ter recuperação lenta (seis a 12 meses) e às vezes parcial. É mais comum nas intoxicações com organofosforados dos grupos fosfatos, fosfonatos e fosfomidatos.

Podem verificar-se, ainda, alterações leves do sistema nervoso central, porém persistentes (diversos meses), após episódio de intoxicação aguda por organofosforados.

Quadro 7.2 Classificação da gravidade da intoxicação por anticolinesterásicos baseada no quadro clínico

Apenas Exposição Rápida	Intoxicação Leve	Intoxicação Moderada	Intoxicação Grave
Sem sinais ou sintomas	deambula fadiga miose náusea cólicas abdominais sialorreia discreta	não deambula fasciculações sudorese profusa miose vômitos cólicas abdominais diarreia dificuldade respiratória broncoespasmo crepitações pulmonares bradicardia	inconsciência pupilas puntiformes insuficiência respiratória convulsões arritmias cardíacas Agravamento dos sinais e sintomas verificados na intoxicação moderada

Os exemplos incluem a persistência da habilidade diminuída de concentrar-se em tarefas, prejuízo da memória, letargia, labilidade emocional, visão borrada, fraqueza muscular, náusea, dores de cabeça, sudorese noturna e desempenho diminuído.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A dosagem da pseudoacetilcolinesterase é exame útil na intoxicação aguda, mas com pouco valor na avaliação da intoxicação crônica. O ideal é dosar também a acetilcolinesterase verdadeira, mas o exame nem sempre está disponível, por questões técnicas. Nas intoxicações agudas observa-se significativa queda da atividade dessa enzima (os valores podem variar de acordo com o *kit* usado e por isso os valores de referência devem ser sempre checados). A partir desse exame dosa-se a acetilcolinesterase plasmática e não a enzima presente nas placas motoras e sinapses. A exposição a agentes anticolinesterásicos leva à queda proporcionalmente maior da pseudoacetilcolinesterase que da acetilcolinesterase verdadeira, o que poderá levar à superestimação da gravidade da intoxicação.

Há diferença na recuperação do *pool* de ACHE nas intoxicações por carbamato e organofosforado. Na primeira, acontece em aproximadamente 24 horas; e na segunda, pode iniciar-se 72 após a intoxicação ou mesmo levar dias. As dosagens seriadas são, portanto, importantes, juntamente com a avaliação clínica do paciente para subsidiar a decisão de alta hospitalar. No entanto, não se justifica mais de uma dosagem a cada 24 horas, exceto nos casos de recrudescimento das manifestações clínicas.

Algumas afecções podem levar à diminuição da atividade da colinesterase plasmática, tais como: hepatite, cirrose, uremias, câncer, alergias, gravidez e policitemias. Existem também algumas drogas que levam à diminuição da atividade enzimática: sulfatos, fluoretos, citratos, fenotiazinas, codeína e outros.

A cromatografia de camada delgada e a cromatografia gasosa podem ser utilizadas para detectar esses agentes em amostras de sangue, urina e lavado gástrico, em casos em que haja dificuldade para estabelecer a causa do quadro clínico, o que geralmente não se faz necessário, uma vez que o diagnóstico poderá ser feito baseado na sintomatologia e dosagem da ACHE. As análises cromatográficas raramente estão disponíveis nos serviços de urgência.

A eletroneuromiografia pode ajudar no diagnóstico diferencial da polineuropatia tardia, afastando causas como síndrome de Guillain-Barré, por exemplo.

A classificação da gravidade da intoxicação por anticolinesterásicos baseada na atividade da pseudocolinesterase plasmática pode ser observada no Quadro 7.3.

Quadro 7.3 Classificação da gravidade da intoxicação por anticolinesterásicos baseada na atividade da pseudocolinesterase plasmática

Classificação	Atividade da enzima (% do normal)
leve	20-50
moderada	10-20
grave	<10

Outros exames importantes para o acompanhamento dos casos moderados e graves são: radiografia de tórax, eletrocardiograma, gasometria arterial, ionograma, glicemia, função renal e função hepática.

TRATAMENTO

A principal causa de morte na intoxicação aguda por anticolinesterásicos é a falência respiratória, portanto, é de fundamental importância a manutenção da permeabilidade das vias aéreas. A aspiração de secreção da cavidade oral e a oferta de oxigênio suplementar (se dados de oximetria de pulso inferior ou igual a 94%) podem ser suficientes para a melhora do quadro respiratório. Os pacientes mais graves e sem resposta a essas medidas citadas deverão receber prótese de via aérea e colocados em ventilação com pressão positiva.

A administração de atropina para reverter os sinais muscarínicos deve ser avaliada concomitantemente com os cuidados de vias aéreas.

Convulsões que não sejam secundárias à hipoxemia devem ser tratadas com benzodiazepínicos, por via intravenosa.

A descontaminação deve ser providenciada o mais rapidamente possível para evitar a continuação da absorção do tóxico. Se há roupas contaminadas pelo anticolinesterásico, devem ser retiradas e o paciente submetido à lavagem corporal com sabão alcalino. Cabelos longos contaminados, contato da pele com vômitos ou fezes também podem ser responsáveis pelo agravamento do caso. É recomendada higienização repetida da pele (duas ou três vezes). A higienização não deve ser realizada com agentes abrasivos, pois, dessa forma, pode-se aumentar a absorção do praguicida. A equipe de saúde deve estar protegida com luvas e máscara. Há relatos de intoxicação de socorristas que atenderam a vítimas de intoxicação por anticolinesterásicos, por exposição cutânea e/ou inalatória.

O esvaziamento gástrico tem seu efeito máximo se for feito até duas horas após a ingestão. A lavagem gástrica exaustiva com soro fisiológico é o método de escolha, já que o paciente pode evoluir rapidamente para rebaixamento do nível de consciência e convulsões que poderiam favorecer a aspiração do conteúdo gástrico, em caso de indução de vômitos. Portanto, está contraindicada a indução de vômitos nesse caso.

- **carvão ativado:** é útil quando administrado precocemente para prevenção da absorção do anticolinesterásico ingerido. O carvão ativado (CA) está indicado na dose de 50 g por via oral ou por sonda nasogástrica (dose de ataque), com manutenção de 25 g de quatro em quatro horas. Em intoxicações sabidamente causadas por carbamato, manter o carvão por 12 horas, já na confirmação da intoxicação por organofosforado, o carvão pode ser mantido no máximo por 24 horas. Em crianças a dose de CA é de 1 g/kg de peso;
- **atropina:** trata-se de uma droga de ação anticolinérgica que compete pelos mesmos sítios de ação da acetilcolina. É usada como tratamento sintomático nas intoxicações por anticolinesterásicos para reverter sinais e sintomas muscarínicos. A atropina não reverte sinais nicotínicos e penetra mal no cérebro em doses terapêuticas.

A terapia com atropina é a mesma na intoxicação por carbamato e organofosforado. A administração deve ser por via intravenosa. A dose varia de acordo com a gravidade do caso, sendo preconizada dose inicial para o adulto de 1 a 2 mg e para crianças 0,05 mg/kg a cada cinco ou 10 minutos. Esse intervalo pode ser mais curto na abordagem inicial. A frequência e a dose variam de indivíduo para indivíduo e será baseada na resposta clínica do paciente. Pupilas dilatadas e taquicardia não representam sinais de efetiva atropinização, que deve ser baseada na recuperação da bradicardia e diminuição da quantidade de secreção pulmonar. O volume de atropina usada em casos graves pode chegar a 1.000 mg em 24 horas. A atropina deve ser mantida para garantir pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg e frequência cardíaca acima de 80 bpm em adultos previamente hígidos.

Ausência de ruídos hidroaéreos, taquicardia com mais de 130 bpm, midríase, mucosas secas, rubor facial e retenção urinária podem ser sinais de intoxicação atropínica. No entanto, a taquicardia *per se* não é contraindicação absoluta para uso de atropina e pode ser secundária a hipovolemia, agitação psicomotora ou pneumonite, por exemplo.

Para manifestações pulmonares estritas, pode ser avaliado o uso de nebulização, que produz menores efeitos colaterais da atropina.

Nos casos em que há mais demanda de atropina, pode-se optar por administração contínua em bomba de infusão, 0,04-0,08 mg/kg;

- **oximas:** as oximas também fazem parte do grupo de anticolinesterásicos. Foram desenvolvidas há cerca de 60 anos e têm a capacidade de regenerar a ACHE ligada ao organofosforado. Estão indicadas nas intoxicações moderadas ou graves provocadas por organofosforados, uma vez que nas intoxicações por carbamatos o organismo consegue hidrolisar a ligação ACHE-carbamato em algumas horas.

As oximas agem por competição pelos praguicidas e liberam as colinesterases. Sua ação é mais evidente sobre os efeitos nicotínicos, mas têm efeito sinérgico com a atropina sobre os efeitos muscarínicos. As principais oximas usadas na clínica são a pralidoxima (Contrathion®) e a obidoxime.

A meia-vida plasmática da pralidoxima é de 75 minutos, excreção renal, sendo 80% eliminados até 12 horas. O efeito terapêutico da pralidoxima é promover a recuperação da transmissão neuromuscular nos receptores nicotínicos. Dose: 1 a 2 g diluídos em 100 mL de soro fisiológico e infundidos por via intravenosa em 30 minutos. A infusão rápida pode provocar vômitos, hipertensão e, eventualmente, manifestações muscarínicas, já que as oximas são também anticolineste-

rásicos. Essa dose poderá ser repetida uma hora após, em caso de não ser observada melhora.

Nos casos graves podem ser administradas doses seriadas de 400 mg de seis em seis horas, até por 48 horas ou mais, quando forem observados sinais de intoxicação aguda por recirculação ou redistribuição do organofosforado. Em criança, a dose recomendada é de 25 a 50 mg/kg.

Alguns autores defendem o uso de pralidoxima na dose de 500 mg/hora em infusão contínua por via intravenosa para os casos graves. A pralidoxima deve ser usada, quando houver indicação, o mais precocemente possível, pois à medida que ocorre o envelhecimento da ligação ACHE-organofosforado, a ação regeneradora das oximas decai.

O tratamento da síndrome intermediária é baseado na assistência ventilatória. A pralidoxima e a atropina, nessa fase, não têm lugar, exceto nos pacientes que apresentarem recirculação do organofosforado, exibindo novamente manifestações típicas da intoxicação aguda. O suporte fisioterápico é essencial para garantir recuperação mais rápida e número mais baixo de complicações respiratórias e musculares.

Outras recomendações:

1. não administrar aminofilina, há risco de desencadear arritmias ventriculares;
2. evitar sedação do paciente, exceto se houver necessidade de ventilação mecânica e/ou agitação psicomotora que coloque em risco o paciente e/ou equipe assistencial;
3. internação em unidade de tratamento intensivo é recomendada para os casos graves;
4. manter o paciente com intoxicação por fosforado que apresentou sinais nicotínicos nas primeiras horas de intoxicação em ambiente hospitalar por pelo menos três dias, considerando o risco de aparecimento da síndrome intermediária.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é bom se o paciente é tratado em tempo hábil e de maneira eficaz.

O número de intoxicações por anticolinesterásico, especialmente por carbamato, continua grande. Caberia uma ação mais vigorosa por parte dos órgãos responsáveis pela fiscalização de venda dos princípios ativos e também sobre o comércio clandestino, responsável por boa parte dos casos de intoxicação por anticolinesterásicos.

No caso de evolução para síndrome intermediária há necessidade de mais número de dias de internação em Unidade de Tratamento Intensivo, podendo a recuperação demorar cinco a 20 dias.

A polineuropatia periférica tem evolução mais lenta, podendo haver recuperação total ou parcial; o acompanhamento por fisioterapeuta tem importância fundamental para diminuir as possíveis sequelas.

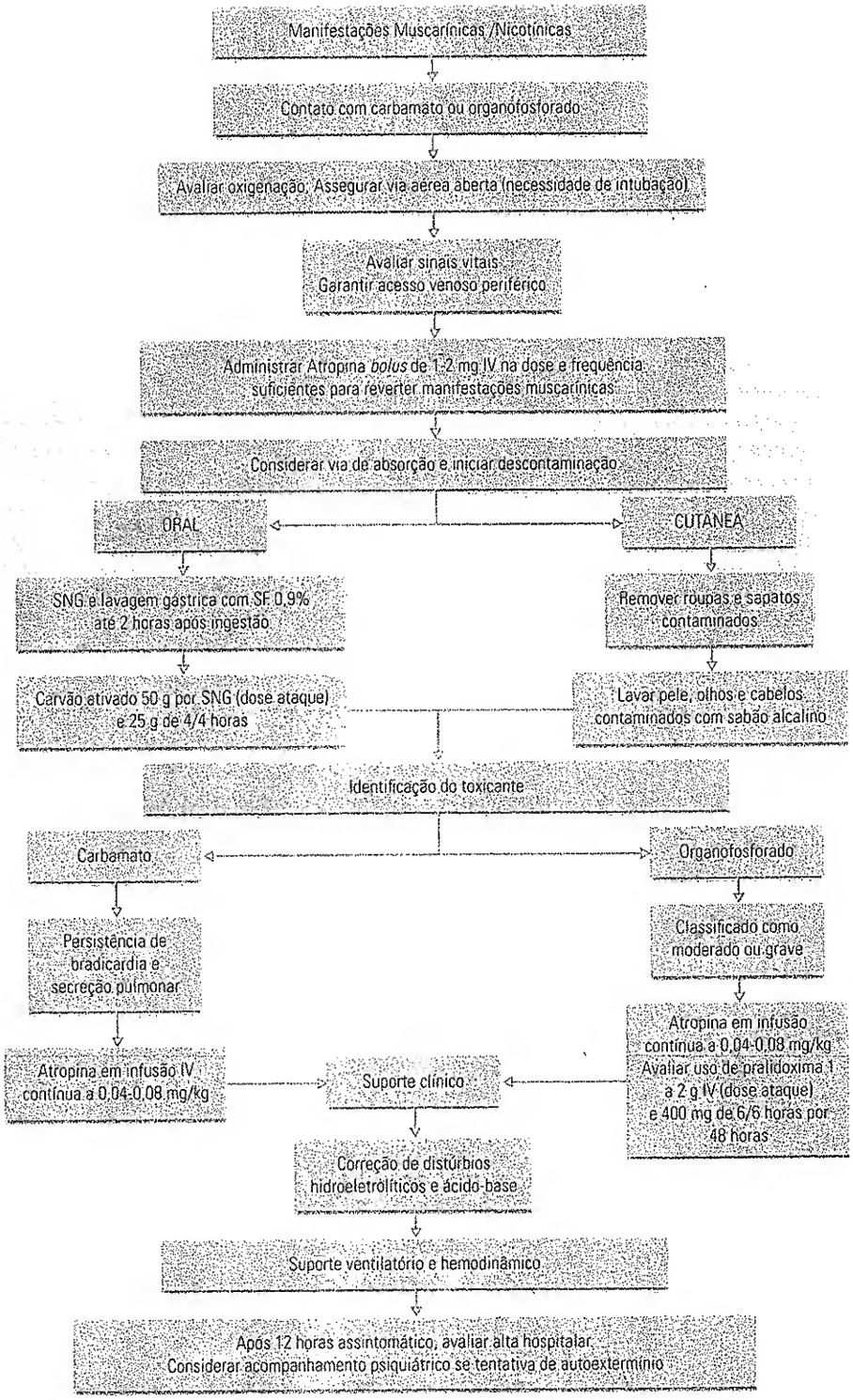


Figura 7.1 Abordagem geral da intoxicação por anticolinesterásicos.

REFERÊNCIAS

1. Aaron CK, Smilkstein MJ. Organophosphate poisoning: intermediate sindrome or inadequate therapy? Vet Hum Toxicol, 30: 370, 1988.
2. Andrade Filho A, Romano C. Anticolinesterásicos. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na Prática Clínica. Toxicologia na prática clínica. Belo Horizonte: Folium Comunicação, 52-60, 2001.
3. Andrade Filho. Intoxicações exógenas mais frequentes. In: Ratton JLA. Medicina Intensiva. 2ª Edição.São Paulo: Editora Atheneu, 556-73, 1997.
4. Bardin PG, van Eeden SF, Joubert JR. Intensive care management of acute organophosphate poisoning. A 7-year experience in the western Cape. S Afr Med J. 1987 Nov 7;72(9):593-7.
5. Betrosian A, Balla M, Kafiri G, *et al.* Multiple systems organ failure from organophosphate poisoning. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1995;33(3):257-60.
6. LeBlanc FN, Benson BE, Gilg AD. A severe organophosphate poisoning requiring the use of an atropine drip. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1986;24(1):69-76.
7. Bird, S. Traub, S.J; Grayzel, J. Organophosphate and Carbamate Poising. Official Reprint from UpToDate, 18 p, 2011.
8. De Bleecker J, Van Den Neucker K, Willems J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1992;30(3):321-9; discussion 31-2.
9. De Bleecker JL. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinical observations. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1995;33(6):683-6.
10. De Bleecker JL. Multiple system organ failure: link to intermediate syndrome indirect. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1996;34(2):249-50.
11. Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM. Organophosphate poisoning: peripheral vascular resistance--a measure of adequate atropinization. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1994;32(1):61-8.
12. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. Cochrane Database Syst Rev. 2011(2):CD005085.
13. Busker RW, Zijlstra JJ, van der Wiel HJ, Melchers BP, van Helden HP. Organophosphate poisoning: a method to test therapeutic effects of oximes other than acetylcholinesterase reactivation in the rat. Toxicology. 1991;69(3):331-44.
14. Cavaliere MJ, Puga FR, Calore EE, *et al.* Protective effect of pralidoxime on muscle fiber necrosis induced by organophosphate compounds. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1998;36(4):295-300.
15. Clement JG. Toxicity of the combined nerve agents GB/GF in mice: efficacy of atropine and various oximes as antidotes. Arch Toxicol. 1994;68(1):64-6.
16. Davies JE, Barquet A, Freed VH, *et al.* Human pesticide poisonings by a fat-soluble organophosphate insecticide. Arch Environ Health. 1975 Dec;30(12):608-13.
17. du Toit PW, Muller FO, van Tonder WM, Ungerer MJ. Experience with the intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. S Afr Med J. 1981 Aug 8;60(6):227-9.
18. Duval G, Rakouer JM, Tillant D, *et al.* [Acute poisoning by insecticides with anticholinesterase activity. Evaluation of the efficacy of a cholinesterase reactivator, pralidoxime]. J Toxicol Clin Exp. 1991 Jan-Feb;11(1):51-8.
19. Eddleston M, Clark RF. Inseticides: organic phosphorus compounds and carbamates. In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2011: 1450-1466.
20. Farrar HC, Wells TG, Kearns GL. Use of continuous infusion of pralidoxime for treatment of organophosphate poisoning in children. J Pediatr. 1990 Apr;116(4):658-61.
21. Guven H, Tuncok Y, Gidener S, *et al.* In vitro adsorption of dichlorvos and parathion by activated charcoal. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1994;32(2):157-63.
22. Haddad LM. Organophosphate poisoning – Intermediate Syndrome? Clinical Toxicology, 30: 331-32, 1992.
23. van Helden HP, Busker RW, Melchers BP, Bruijnzeel PL. Pharmacological effects of oximes: how relevant are they? Arch Toxicol. 1996;70(12):779-86.
24. Herkert NM, Schulz S, Wille T, *et al.* Pre- and post-treatment effect of physostigmine on soman-inhibited human erythrocyte and muscle acetylcholinesterase in vitro. Toxicol Appl Pharmacol. 2011 May 15;253(1):7-13.
25. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Pharmacological agents in the prophylaxis/treatment of organophosphorous pesticide intoxication. Indian J Exp Biol. 2010 Jul;48(7):642-50.

26. Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. The Journal of the Association of Physicians of India. 1996 Aug;44(8):529-31.

27. Kelly SS, Mutch E, Williams FM, Blain PG. Electrophysiological and biochemical effects following single doses of organophosphates in the mouse. Arch Toxicol. 1994;68(7):459-66.

28. Lee WC, Yang CC, Deng JF, *et al.* The clinical significance of hiperamylasemia in organophosphate poisonig. Clinical Toxicology, 36(7): 673-81, 1998.

29. Leon SF, Pradilla AG, Gamboa N, Vesga E. Multiple system organ failure, intermediate syndrome, congenital myasthenic syndrome, and anticholinesterase treatment: the linkage is puzzling. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1996;34(2):245-7.

30. Lifshitz M, Shahak E, Bolotin A, Sofer S. Carbamate poisoning in early childhood and in adults. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1997;35(1):25-7.

31. Lorenzoni PJ, Gasparetto J, Kay CS, Scola RH, Werneck LC. An electrophysiological study of the intermediate syndrome of organophosphate poisoning. J Clin Neurosci. 2010 Sep;17(9):1217-9.

32. Medicis JJ, Stork CM, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR. Pharmacokinetics following a loading plus a continuous infusion of pralidoxime compared with the traditional short infusion regimen in human volunteers. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1996;34(3):289-95.

33. Moretto A, Lotti M. Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Apr;64(4):463-8.

34. Namba T, Nolte CT *et al.* Poisoning due to organophosphate inseticides. The American Journal of the Medicine, 50: 475-92, 1971.

35. Oliveira, M.L.F; Buriola, A.A. Gravidade das Intoxixações por Inseticidas Inibidores das Colinesteresases no Noroeste do Estado do Paraná, Brasil. Revista Gaúcha de Enfermagem, 30 (4), 648-55, 2009.

36. Quinby GE. Further Therapeutic Experience with Pralidoximes in Organic Phosphorus Poisoning. Jama. 1964 Jan 18;187:202-6.

37. Rosman Y, Makarovsky I, Bentur Y, *et al.* Carbamate poisoning: treatment recommendations in the setting of a mass casualties event. Am J Emerg Med. 2009 Nov;27(9):1117-24.

38. Roussain, A . L. Role of oxidative stress in organophosphate insecticide toxicity – Short review. Pesticide Biochemistry and Physiology, 98, 145-150, 2011.

39. Routier RJ, Lipman J, Brown K. Difficulty in weaning from respiratory support in a patient with the intermediate syndrome of organophosphate poisoning. Crit Care Med. 1989 Oct;17(10):1075-6.

40. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. N Engl J Med. 1987 Mar 26;316(13):761-3.

41. Shockley LW. The use of inhaled nebulized atropine for the treatment of malathion poisoning. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1989;27(3):183-92.

42. de Silva HJ, Wijewickrema R, Senanayake N. Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning? Lancet. 1992 May 9;339(8802):1136-8.

43. Snodgrass, W. R. Diagnosis and Treatment of Pesticides: Diagnosis and Treatment of Poisoning Due to Pesticides. Texas: University of Texas Medical Branch, Galveston, chapter 60, 1265-311, 2010.

44. Soares, W. L.; Porto, M. F.S; Estimating the social cost of pesticide use: An assessment from acute poisoning in Brazil. Ecological Economics, 58, 2721–2728, 2009.

45. Thiermann H, Steinritz D, Worek F, *et al.* Atropine maintenance dosage in patients with severe organophosphate pesticide poisoning. Toxicol Lett. 2011 Sep 25;206(1):77-83.

46. Thompson DF. Pralidoxime chloride continuous infusions. Ann Emerg Med. 1987 Jul;16(7):831-2.

47. Tush GM, Anstead MI. Pralidoxime continuous infusion in the treatment of organophosphate poisoning. Ann Pharmacother. 1997 Apr;31(4):441-4.

48. Worek F, Backer M, Thiermann H, *et al.* Reappraisal of indications and limitations of oxime therapy in organophosphate poisoning. Hum Exp Toxicol. 1997 Aug;16(8):466-72.

49. Worek F, Kleine A, Falke K, Szinicz L. Arrhythmias in organophosphate poisoning: effect of atropine and bispyridinium oximes. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1995 May-Jun;329(3):418-35.

Anticonvulsivantes 08

Clara Rodrigues Alves de Oliveira
Mariana Borges Dias
Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso
Adebal de Andrade Filho

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

Medicamentos anticonvulsivantes ou antiepilépticos são aqueles capazes de prevenir e/ou interromper crises convulsivas de diferentes tipos, permitindo o funcionamento normal do Sistema Nervoso Central (SNC) dos indivíduos epilépticos e protegendo-os dos efeitos deletérios das crises convulsivas.

O primeiro registro da utilização de anticonvulsivantes data de mais de 150 anos, quando o brometo começou a ser prescrito para esse fim. Desde então, muitos estudos têm sido desenvolvidos no sentido de se obterem fármacos cada vez mais eficazes e com baixos índices de efeitos colaterais.

Atualmente é comercializado elevado número de medicações anticonvulsivantes, cada uma com mais especificidade para o tratamento de determinado(s) tipo(s) de crise. Essa especificidade provém, em grande parte, dos diferentes mecanismos de ação apresentados pelas diversas drogas. Os principais fármacos com ação anticonvulsivante, bem como seus principais mecanismos de ação, estão listados no Quadro 8.1.

Nos anos de 2009 e 2010, o Centro de Informações e Assistência Toxicológica de Belo Horizonte (CIAT-BH) registrou a ocorrência de quase 700 atendimentos presenciais de intoxicação aguda por fármacos anticonvulsivantes (excluindo-se as intoxicações por benzodiazepínicos). A carbamazepina e o fenobarbital configuraram-se como os principais agentes envolvidos, representando o fármaco principal em 43 e 36% dos casos, respectivamente. O ácido valproico, cuja incidência de intoxicações agudas vem crescendo ao longo dos anos, foi o agente principal em quase 7% dos casos, enquanto a fenitoína representou apenas 2% das ocorrências registradas. Importante ressaltar que os anticonvulsivantes novos, de segunda geração, representaram quase 12% dos casos de intoxicação aguda no referido centro.

O presente capítulo aborda os aspectos relevantes das intoxicações por fenitoína, carbamazepina, ácido valproico e dos principais fármacos anticonvulsivantes de segunda geração. Para informações sobre benzodiazepínicos e fenobarbital (barbitúricos), reporte-se aos capítulos específicos neste livro.

FENITOÍNA

A fenitoína tem sido utilizada na prática clínica desde 1938 e é, atualmente, a medicação anticonvulsivante mais prescrita no mundo, atuando no controle de crises parciais e generalizadas, não apresentando eficácia no tratamento das crises de ausência e dos espasmos infantis e sendo fármaco de segunda linha para o tratamento de convulsões mistas (mioclônicas e tônico-clônicas).

Embora tenha sido cada vez menos prescrita com essa finalidade, a fenitoína possui também efeito antiarrítmico, pertencendo à classe IB de Vaughan-Williams.

Quadro 8.1 Anticonvulsivantes

Grupos de Fármacos por Mecanismo de ação	Efetividade clínica					
	Crises parciais	Crises Tônico-clônicas	Crises de ausência	Crises mioclônicas	Espasmos infantis	Sind. Lennox Castaut
Atividade predominante sobre canais de sódio e/ou cálcio						
Fenitoína	+					
Carbamazepina	+	+				
Oxcarbazepina	+	+				
Lamotrigunia	+	+	+	±	+	
Zonisamida	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)
Atividades mistas, complexas ou pouco esclarecidas(*)						
Valproato	+	+	+	+	+	(+)
Felbamato	+	+	(+)			+
Topiramato	+	+	(+)	(+)	(+)	+
Etosuximida		-	+			
Gabapentina	+					
Levetiracetam	+	(+)	(+)	(+)		
Fenobarbital	+	+	+	+	+	
Mecanismos GABA mediados						
Benzodiazepínicos	+	+	+	+		(+)
Vigabatrina	+	+				(+)
Tiagabina	+	+				

Fonte: adaptação de Rogawski e Loscher (2004)[51].
(*) podem atuar sobre canais de sódio, cálcio, GABA e receptores de glutamato;
+ indica atividade comprovada;
(+) indica atividade provável;
- indica pouca ou pior atividade.

FARMACOLOGIA

A fenitoína liga-se aos canais de sódio dos tecidos nervoso e cardíaco, estabilizando suas membranas e inibindo a despolarização. No tecido nervoso a fenitoína bloqueia os impulsos repetidos de alta frequência que ocorrem durante a atividade epiléptica no córtex motor. Em níveis terapêuticos, a fenitoína não afeta a atividade neuronal normal. Entretanto, em níveis elevados de forma aguda ou crônica, pode comprometer o funcionamento cerebral e levar a alterações do nível de consciência. No tecido cardíaco a fenitoína reduz o potencial de ação, prolongando o período refratário e reduzindo o risco de arritmias.

A fenitoína encontra-se disponível para uso oral e venoso. Apresenta-se diluída em propilenoglicol nas formulações parenterais, o qual pode determinar a ocorrência de hipotensão, arritmias e até mesmo fibrilação ventricular e assistolia, se infundido rapidamente. Por isso, a administração intravenosa da fenitoína deve ser cautelosa e lenta, não excedendo a taxa de 50 mg por minuto. Tais efeitos não acontecem nas intoxicações realizadas por via oral.

A biodisponibilidade da fenitoína é de cerca de 70% após a ingestão oral, mas pode variar de acordo com as diferentes apresentações disponíveis. O pico de ação para as cápsulas de liberação imediata é de duas a três horas, enquanto que, para as de liberação lenta, pode variar de quatro a 12 horas. Doses elevadas podem reduzir a motilidade intestinal, retardando sua absorção que, por ser dependente de pH alcalino, ocorre primariamente no duodeno. Cerca de 90% da fenitoína encontram-se ligados às proteínas plasmáticas e seu volume de distribuição é de 0,5 a 0,8 L/kg. Situações que cursam com hipoalbuminemia e drogas que deslocam a ligação proteica da fenitoína, como ácido valproico e salicilatos, aumentam a fração livre da droga e podem causar sintomas de intoxicação, mesmo com níveis séricos considerados terapêuticos.

É metabolizada por hidroxilação pelo sistema microssomal hepático (citocromo P450) até a sua forma inativa, que é a 5(-4 hidroxifenil)-5 fenil-hidantoína. Tal metabolismo é saturável e encontra-se sujeito a polimorfismo genético, predispondo determinados indivíduos à toxicidade por lentificação de sua inativação. A fenitoína sofre recirculação entero-hepática e é excretada primariamente pela via urinária. Baixa percentagem da droga inalterada pode ser recuperada nas fezes e na urina.

Pelo fato de ser metabolizada pelo sistema microssomal hepático, a fenitoína apresenta uma série de interações medicamentosas, que podem aumentar ou reduzir seus níveis séricos. Cimetidina, ranitidina, omeprazol, warfarina, carbamazepina, isoniazida, metronidazol, sulfonamidas, trimetroprim, cloranfenicol e fluconazol aumentam seus níveis séricos, enquanto rifampicina, fenobarbital, diazepam, ácido fólico, dexametasona, estrógenos, bleomicina, cisplatina e viblastina os reduzem. A fenitoína, por sua vez, pode reduzir os níveis séricos de lamotrigina, carbamazepina, warfarina, contraceptivos orais, cloranfenicol, rifampicina, metilxantinas, alguns antirretrovirais e antineoplásicos, entre outros.

MANISFESTAÇÕES CLÍNICAS

A intoxicação por fenitoína é raramente fatal. Náuseas, vômitos e nistagmo horizontal são frequentemente os sintomas mais precoces de intoxicação, podendo acompanhar-se de fala arrastada, turvação visual, diplopia, tontura, ataxia, tremor e letargia em dosagens mais elevadas. Agitação, alucinações, hiper-reflexia e convulsões podem ocorrer nas intoxicações graves; e depressão respiratória, diminuição dos reflexos profundos, coma e óbito, apesar de raros, podem estar associados às intoxicações agudas por esse agente.

A síndrome de hipersensibilidade ao anticonvulsivante (AHS), também conhecida como reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), é uma reação idiossincrásica que pode acometer usuários de anticonvulsivantes, particularmente de fenitoína. Tal síndrome ocorre entre 2,3 e 4,5/10.000 dos usuários de fenitoína, geralmente nos dois primeiros meses de uso da medicação, e é fatal em cerca de 10% dos casos. Cursa classicamente com febre, *rash* cutâneo e linfadenopatia, podendo associar-se a artralgias, anemia megaloblástica, rabdomiólise, arterites e dano inflamatório de múltiplos outros órgãos, como o fígado, os rins, a tireoide, os pulmões, o coração e o cérebro. Outros achados clínicos possíveis incluem edema facial, amigdalite exsudativa, úlceras orais, hepatoesplenomegalia e coagulação intravascular disseminada. Pacientes que apresentam tal síndrome encontram-se sob risco de recorrência dos sintomas, mesmo com o emprego de outros agentes anticonvulsivantes.

O uso crônico da fenitoína pode associar-se a diversos efeitos indesejáveis, como: neuropatia periférica, alterações hematológicas (anemia megaloblástica, pancitopenia, eosinofilia), alterações cutâneas (hirsutismo, acne, exantemas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica), alterações metabólicas (osteomalácia, hiperglicemia), alterações tireoidianas e hepáticas, alterações imunológicas (lúpus eritematoso sistêmico), entre outras (hiperplasia gengival).

As apresentações para uso intravenoso da fenitoína apresentam pH em torno de 12 e a infusão pode associar-se à dor e à ocorrência de flebite local. Irritação e necrose cutânea podem ser vistos caso haja extravasamento da solução de fenitoína.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os níveis séricos de fenitoína devem ser mensurados de maneira seriada nos casos de intoxicação aguda até que haja tendência a queda e me-

lhora clínica do paciente. Os níveis considerados terapêuticos variam entre 10 e 20 mcg/mL. O nistagmo é comum, com níveis superiores a 20 mcg/mL, enquanto a ataxia é mais frequentemente observada em níveis excedendo 30 mcg/mL e a letargia em níveis superiores a 40 mcg/mL.

Eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações deve ser realizado à admissão, embora pouco frequente, pelo risco de toxicidade cardíaca. Nos casos de intoxicação grave, o paciente deve permanecer monitorado e o ECG realizado de maneira seriada.

A hipoglicemia deve ser descartada como possível diagnóstico diferencial. E exames laboratoriais incluindo hemograma, ionograma, função renal, transaminases, albuminemia e função tireoidiana devem ser avaliados de acordo com o quadro clínico do paciente.

Nos casos poucos esclarecidos, em que o diagnóstico diferencial com outras doenças neurológicas torna-se imperativo, os exames de imagem e a punção liquórica devem ser avaliados.

TRATAMENTO

O tratamento dos casos de intoxicação aguda pela fenitoína é primariamente suportivo. Nos casos graves, pela possibilidade de absorção retardada do fármaco e recirculação entero-hepática, o paciente deve ser mantido em observação até que a redução dos níveis séricos e a melhora clínica sejam constatadas.

O carvão ativado administrado por via oral é a principal medida de descontaminação gástrica e doses seriadas devem ser avaliadas nos casos de intoxicação grave, podendo ser prescritas por até 48 horas, mesmo nos casos de administração venosa, pela ocorrência de recirculação entero-hepática. O nível de consciência do paciente deve ser acessado periodicamente para avaliação da segurança de administração do carvão ativado. A indução de vômitos é contraindicada. Não há evidências científicas que suportem a utilização de lavagem gástrica ou irrigação intestinal como medida de descontaminação nos casos de intoxicação oral por fenitoína. Entretanto, nos casos de ingestão de doses ameaçadoras do fármaco nos últimos 60 minutos, a lavagem gástrica pode ser considerada, devendo ser avaliados os riscos de tal procedimento. Pelo fato de as intoxicações serem geralmente leves ou moderadas, as medidas de remoção extracorpórea são frequentemente desnecessárias. Entretanto, podem ser consideradas nos casos graves, mesmo sob o conhecimento de que a maior parte da fenitoína encontra-se ligada às proteínas plasmáticas. As evidências disponíveis são baseadas em relatos de casos que demonstraram a eficácia da hemodiálise associada à hemoperfusão com carvão na redução dos níveis séricos do fármaco.

A hipotensão arterial deve ser tratada com a reposição de cristaloides e, nos casos refratários, o uso de vasopressores é recomendado. As náuseas e vômitos devem ser tratados com antieméticos, como a metoclopramida. A bradicardia sintomática consequente à administração intravenosa da fenitoína é geralmente autolimitada, mas pode requerer o uso de marca-passo provisório. Atropina, epinefrina e dopamina são as drogas de primeira linha para o tratamento das bradicardias sintomáticas. As convulsões são raras e devem ser tratadas com benzodiazepínicos e, se necessário, barbitúricos.

CARBAMAZEPINA

A carbamazepina, sintetizada em 1953 e utilizada na prática clínica desde a década de 60, é uma droga derivada dos benzodiazepínicos, apresentando estrutura química similar àa dos antidepressivos tricíclicos. Tem seu uso aprovado para o tratamento de convulsões parciais e generalizadas (sem eficácia nas crises de ausência, mioclônicas e espasmos infantis), da neuralgia do trigêmeo e do glossofaríngeo, como fármaco estabilizador do humor e para o tratamento de outras dores neuropáticas. Eficácia tem sido referida na literatura no tratamento de outras doenças como espasmos hemifaciais, hiperatividade, convulsões neonatais, síndrome de Lesch Nyhan, enurese noturna, desordens motoras, *tinitus* e outros distúrbios psiquiátricos.

FARMACOLOGIA

A carbamazepina é funcionalmente semelhante à fenitoína e, em níveis terapêuticos, liga-se aos canais de sódio voltagem-dependente nas transmissões neuronais dentro e em torno dos fo-

cos epilépticos, reduzindo a despolarização neuronal e bloqueando a potenciação pós-tetânica. Em situações de intoxicação, seu efeito pró-convulsivante pode advir da ação paradoxal sobre os receptores de adenosina: em níveis terapêuticos a carbamazepina inibe a recaptação pré-sináptica da adenosina, inibindo a neurotransmissão pelo glutamato; em níveis tóxicos, passa a inibir os receptores de adenosina, estimulando a neurotransmissão pelo glutamato e predispondo a convulsões. Como agente antineurálgico, a carbamazepina atua no SNC diminuindo a transmissão sináptica e a adição da estimulação temporal que dá origem à descarga neuronal. A carmabazepina estimula a liberação de hormônio antidiurético e apresenta efeitos anticolinérgicos, mais relevantes em situações de intoxicação.

A carbamazepina encontra-se disponível apenas para o uso oral, em comprimidos de liberação imediata ou controlada e em suspensões de liberação imediata. Sua absorção pelo trato gastrintestinal é irregular e, para formulações de liberação imediata, pode ocorrer após três a 12 horas da ingestão de doses terapêuticas. A ingestão de doses tóxicas pode formar massa compacta no estômago e reduzir o peristaltismo intestinal pelos efeitos anticolinérgicos, retardando sua absorção e seu pico sérico, o qual pode ocorrer até 96 horas após a ingestão. A biodisponibilidade da carbamazepina é de aproximadamente 85% e até 90% do fármaco encontram-se ligados a proteínas plasmáticas. Seu volume de distribuição varia de 0,8 a 1,8 L/kg.

Seu metabolismo é primariamente hepático (citocromo P450) e a excreção urinária é detectado após a conjugação com o ácido glicurônico. Cerca de 50% de droga não modificada são recuperados nas fezes, o que indica a ocorrência de recirculação entero-hepática. Em doses terapêuticas, a meia-vida da carbamazepina pode apresentar extensa variação, indo de 17 a 35 horas e podendo atingir até mais de 35 horas em casos de intoxicação. A carbamazepina e seu principal metabólito ativo, a carbamazepina-10,11-epóxido, com ação anticonvulsivante intrínseca, são distribuídos homogeneamente no hipocampo e no cerebelo.

Por ser tanto um substrato quanto agente indutor de inúmeras enzimas microssomais hepáticas, a carbamazepina apresenta uma série de interações medicamentosas. Fármacos como eritromicina, claritromicina, ciprofloxacino, isoniazida, fluconazol, cimetidina, amiodarona, verapamil, diltiazem, hidroclorotiazida, sinvastatina e fluoxetina inibem o seu metabolismo, podendo elevar suas concentrações plasmáticas para níveis tóxicos, a despeito do uso de doses consideradas terapêuticas. Ao contrário, outros agentes indutores do metabolismo microssomal hepático, como fenitoína, fenobarbital e rifampicina, podem reduzir seus níveis séricos. É relevante considerar que a carbamazepina é capaz de induzir seu próprio metabolismo e o uso crônico de tal medicação pode requerer doses diárias progressivamente maiores a fim de se atingirem concentrações terapêuticas satisfatórias.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As reações adversas ao uso regular da carbamazepina são bastante frequentes, acontecendo em até 50% dos usuários crônicos. Verificam-se particularmente no início da terapia, podendo desaparecer após simples redução da dose diária. Entre as mais comuns configuram-se a fadiga, vertigem, visão turva e fala arrastada. Náuseas, vômitos e reações cutâneas pouco exuberantes são também frequentes. Reações distônicas, surgimento ou agravamento de arritmias cardíacas e citopenias, embora menos comuns, podem estar associadas ao uso do fármaco. Reações cutâneas generalizadas e graves são raras, bem como a síndrome de hipersensibilidade ao anticonvulsivante, que pode se manifestar após uma semana a três meses do início do tratamento e é potencialmente fatal.

A toxicidade aguda pode cursar com sintomas neurológicos, cardiológicos e anticolinérgicos. O paciente apresenta-se frequentemente com alteração flutuante do nível de consciência, podendo variar rapidamente do estágio de leve sonolência para o coma profundo. Tal fato correlaciona-se à ocorrência de recirculação entero-hepática do fármaco. Ainda como sintomas neurológicos, observam-se frequentemente nistagmo, oftalmoplegia, marcha atáxica, dismetria, hiper-reflexia e mioclonias. Convulsões podem ocorrer em doses mais elevadas. Taquicardia é a manifestação cardiovascular mais comumente associada à intoxicação aguda pela carbamazepina, entretanto, casos mais graves podem associar-se a alterações eletrocardiográficas como bradicardia sinusal, bloqueios atrio-

ventriculares, prolongamento do intervalo QT e hipotensão devido à inibição da contratilidade cardíaca. Como manifestações anticolinérgicas, podem ser observadas midríase, pele e mucosas secas, hipertermia, redução do peristaltismo intestinal e retenção urinária. Hepatotoxidade e hiponatremia secundária ao aumento da secreção de hormônio antidiurético também são efeitos associados à intoxicação pela carbamazepina.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os níveis séricos de carbamazepina devem ser mensurados de maneira seriada nos casos de intoxicação aguda até que haja tendência à queda e melhora clínica do paciente. Deve-se estar atento ao fato de que seus valores não necessariamente se correlacionam ao quadro clínico e que picos séricos bastante tardios podem ocorrer nos casos de ingestão maciça do fármaco. Os níveis séricos considerados terapêuticos variam entre 4 e 10 mcg/mL.

ECG de 12 derivações deve ser realizado à admissão e, em casos de intoxicações graves, o paciente deve ser mantido sob monitoração contínua e o ECG deve ser realizado de maneira seriada para avaliação do intervalo QT e da ocorrência de arritmias. A hipoglicemia deve ser descartada como possível diagnóstico diferencial. E exames laboratoriais incluindo hemograma, ionograma, aminotransferases e função renal devem ser solicitados à admissão e repetidos de acordo com a indicação clínica. A dosagem de creatinofosfoquinase deve ser incluída nos exames iniciais, pela possibilidade de convulsões, e seguida de maneira seriada se demonstrar-se alterada ou se houver risco de rabdomiólise.

Nos casos de diagnóstico diferencial com outras doenças neurológicas, exames de imagem e punção liquórica devem ser realizados. Em caso de avaliação toxicológica urinária, lembrar que a carbamazepina pode determinar a ocorrência de falso-positivo para antidepressivos tricíclicos.

TRATAMENTO

O tratamento dos casos de intoxicação aguda pela carbamazepina é primariamente suportivo. Pela possibilidade de absorção retardada do fármaco e recirculação entero-hepática, o paciente deve ser mantido em observação até que a redução dos níveis séricos e a melhora clínica sejam constatadas.

O carvão ativado administrado por via oral permanece sendo a principal medida de descontaminação gástrica e doses seriadas devem ser avaliadas nos casos de intoxicação grave, podendo ser prescritas por até 48 horas. Deve-se estar atento ao fato de que os efeitos anticolinérgicos relacionados à intoxicação aguda podem reduzir a eficácia do carvão ativado e favorecer a obstrução intestinal por essa substância. O nível de consciência do paciente deve ser acessado periodicamente para avaliação da segurança de administração do carvão ativado. A indução de vômitos encontra-se formalmente contraindicada, pelo risco de convulsões. De acordo com as evidências científicas disponíveis, a lavagem gástrica não apresenta eficácia satisfatória nas intoxicações por carbamazepina. Entretanto, nos casos de ingestão de doses ameaçadoras nos últimos 60 minutos, a lavagem gástrica pode ser considerada, devendo ser avaliados os riscos de tal procedimento. Embora apresente alta taxa de ligação às proteínas plasmática, a remoção extracorpórea da carbamazepina deve ser avaliada nos casos de intoxicação grave, *status epilepticus* ou arritmias ventriculares, em que não haja evidências de melhora clínica apesar do tratamento suportivo adequado. A hemodiálise parece apresentar a mesma efetividade da hemoperfusão com carvão na eliminação da carbamazepina, sendo um procedimento mais acessível, de baixo custo e com reduzidos riscos.

A hipotensão arterial deve ser tratada inicialmente com a administração de cristaloides e o uso de vasopressores pode ser necessário nos casos refratários ou com restrição à administração de volume. A administração intravenosa de bicarbonato de sódio encontra-se indicada nos casos de prolongamento do intervalo QT.

As convulsões devem ser tratadas inicialmente com fármacos agonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA), como os benzodiazepínicos. Em caso de refratariedade, deve-se avaliar o uso de fenobarbital. O uso de fenitoína encontra-se contraindicado, pela similaridade funcional em relação à carbamazepina.

A fisostigmina não é indicada no tratamento dos sintomas anticolinérgicos associados à intoxicação por carbamazepina, já que sua ação é apenas transitória devido ao seu curto tempo de meia-vida.

OXCARBAZEPINA

A oxcarbazepina é um fármaco relativamente novo, sendo estrutural e quimicamente similar à carbamazepina. Prescrita na Europa desde a década de 90 e no Brasil desde o ano 2000, tem seu uso aprovado para o tratamento de convulsões parciais e secundariamente generalizadas em adultos e crianças, em monoterapia ou em terapia combinada, apresentando eficácia comparável às medicações de primeira linha. Assim como a carbamazepina, apresenta também eficácia no tratamento de transtornos bipolares e de dor neuropática e sua utilização em outras situações, como o autismo, já foi relatada na literatura. Apresenta melhor perfil de tolerabilidade em relação à carbamazepina, entretanto, seu custo mais elevado limita a sua utilização.

FARMACOLOGIA

Os mecanismos de ação anticonvulsivante da oxicarbazepina e de seu metabólito ativo ainda não estão completamente elucidados. Um de seus efeitos presumíveis é semelhante ao da cabamazepina e ao da fenitoína, realizando-se por meio da ligação aos canais de sódio voltagem-dependente, estabilizando as membranas neuronais hiperexcitadas, inibindo a despolarização neuronal repetitiva e diminuindo a propagação dos impulsos sinápticos. A oxcarbazepina também modula a atividade dos canais de cálcio de alta voltagem.

A oxcarbazepina encontra-se disponível apenas para o uso oral, em forma de comprimido ou solução. Seu pico sérico se dá 4,5 a 6 horas após a ingestão e sua biodisponibilidade, menor nas crianças e maior nos idosos, é de cerca de 90%. Cerca de 40% de seu metabólito ativo encontram-se ligados às proteínas plasmáticas e a meia-vida desse composto é de quase nove horas, podendo se prolongar nos casos de insuficiência renal. É metabolizada no fígado, mas, diferentemente da carbamazepina, a oxcarbazepina não é transformada em um metabólito epóxido, responsável por grande parte dos efeitos tóxicos associados ao uso daquele fármaco. Seu grupo carbonil é reduzido por 10-ceto-redução para formar o 10-mono-hidroxiderivado (MHD), o qual é responsável pela maior parte dos efeitos da oxcarbazepina *in vivo*. O MHD é posteriormente oxidado para formar o 10,11-di-hidroxi derivado, que é farmacologicamente inativo. O metabolismo da oxcarbazepina afeta minimamente o sistema do citocromo P450, o que se constitui em outra vantagem em relação à carbamazepina, principalmente para os pacientes usuários de polifarmacoterapia. Sua excreção é primariamente urinária e pequena quantidade da droga inalterada pode ser recuperada na urina e nas fezes. A oxcarbazepina pode reduzir os níveis séricos de contraceptivos orais, enquanto que fenobarbital, fenitoína e ácido valproico podem reduzir as concentrações de oxicarbazepina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os principais efeitos indesejados relacionados ao uso crônico da oxicarbazepina são sonolência, tontura, vertigem, diplopia, nistagmo, náuseas, hiponatremia e *rash* cutâneo. Embora mais raras, manifestações dermatológicas graves, como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, também podem estar associadas ao uso desse fármaco, bem como à síndrome de hipersensibilidade ao anticonvulsivo.

A incidência de hiponatremia associada à oxicarbazepina é aparentemente superior à incidência nos usuários crônicos de carbamazepina. Tais fármacos aumentam a secreção de hormônio antidiurético e parecem também aumentar a sensibilidade dos túbulos coletores à ação de tal hormônio. A hiponatremia tende a aparecer de forma progressiva nos primeiros meses de tratamento, o que justifica o fato de a maior parte dos pacientes permanecer assintomáticos. É geralmente leve ou moderada, assintomática e reversível, raramente requerendo a suspensão do fármaco e/ou a restrição hídrica, com aumento da ingestão de sal. Não existem recomendações formais para a dosagem dos níveis de sódio antes do início ou durante a terapia com oxicarbazepina ou carbamazepina, a não ser nos pacientes sintomáticos ou com fatores predisponentes, como insuficiência renal, uso de medicações natriuréticas ou outras condições associadas à síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

O fato de a oxicarbazepina ser uma pró-droga e que a formação de seu metabólito ativo é um

processo limitado, a partir de determinada dosagem contribui sobremaneira para a relativa baixa toxicidade desse fármaco em situações de intoxicação aguda. Os principais sintomas associados às superdosagens são náuseas, vômitos, hiponatremia, ansiedade, ataxia, depressão do sensório e hipotensão. Existem poucos casos descritos de toxicidade grave e potencialmente fatal relacionados à exposição aguda à oxicarbazepina.

EXAMES LABORATORIAIS

Como grande parte das intoxicações agudas por oxicarbazepina apresenta evolução benigna, raramente seus níveis séricos são monitorados.

Nos casos de intoxicação, os níveis séricos de sódio devem ser mensurados e os demais exames laboratoriais requeridos de acordo com o quadro clínico do paciente. Outros diagnósticos, incluindo doenças do SNC ou associação com outras medicações, devem ser considerados nos casos de apresentação clínica de mais gravidade.

TRATAMENTO

O tratamento dos casos de intoxicação aguda pela oxicarbazepina é primariamente suportivo. O carvão ativado administrado por via oral é a principal medida de descontaminação gástrica e doses seriadas devem ser avaliadas nos casos de intoxicação grave. O nível de consciência do paciente deve ser acessado periodicamente para avaliação da segurança de administração do carvão ativado. A indução de vômitos é contraindicada. Os poucos relatos de caso disponíveis sobre remoção extracorpórea da oxicarbazepina e de seu metabólito ativo indicam a inefetividade da hemodiálise na redução de seus níveis séricos.

Os casos de hipotensão arterial devem ser tratados com a reposição de cristaloides e os vasopressores devem ser avaliados nos casos de refratariedade. A hiponatremia sintomática deve ser corrigida inicialmente com restrição hídrica, devendo ser analisadas a necessidade de diuréticos de alça (se não houver contraindicação) e a reposição salina hipertônica. Nos casos de tratamento da hiponatremia, os níveis séricos de sódio devem ser mensurados seriadamente, de maneira criteriosa.

ÁCIDO VALPROICO

O ácido valproico é um ácido carboxílico de cadeia ramificada, utilizado como anticonvulsivante desde o fim da década de 70. É considerado um fármaco de amplo espectro para o tratamento de crises convulsivas, demonstrando eficácia comprovada no controle de crises parciais e generalizadas, de crises de ausência e mioclônicas. Seu uso é também aprovado pra o tratamento de episódios agudos de mania e como medicação profilática para os transtornos bipolares e cefaleias migrâneas. Eficácia no tratamento de dor crônica e de crises alucinatórias associadas ao alcoolismo é também descrita.

FARMACOLOGIA

Em concordância com sua característica de apresentar amplo espectro para o tratamento das crises convulsivas, o ácido valproico possui diversos mecanismos de ação, ainda não completamente elucidados. É capaz de inibir a despolarização neuronal repetitiva a partir do bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente em sítios diferentes daqueles bloqueados pela fenitoína e pela carbamazepina; pode aumentar as concentrações nervosas de ácido aminogamabutírico (GABA), o qual é um neurotransmissor inibitório, e é também capaz de inibir a condução excessiva pelos canais de cálcio tipo T.

O ácido valproico encontra-se disponível para uso oral e venoso e as formulações orais são representadas por cápsulas e comprimidos de liberação imediata e prolongada, além de xaropes. Quando administrado por via oral, seu pico sérico é atingido aproximadamente quatro horas após a ingestão, podendo ocorrer até 17 horas após a utilização de fórmulas de liberação prolongada. Sua biodisponibilidade é de cerca de 90%, bem como sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas. Apresenta volume de distribuição em torno de 0,13 a 0,23 L/kg e sua meia-vida varia de sete a 16 horas em doses terapêuticas, podendo atingir até 30 horas nos casos de intoxicação aguda.

O ácido valproico reduz os estoques de carnitina hepática, reduzindo o metabolismo mitocondrial dos ácidos graxos de cadeia longa e predispondo à hiperamonemia, que é proporcional

aos níveis séricos da medicação. É metabolizado no fígado, a partir de diferentes mecanismos envolvendo a conjugação com ácido glicurônico e a oxidação mitocondrial. Alguns compostos gerados por meio do seu metabolismo oxidativo apresentam efeitos tóxicos, relevantes principalmente para os usuários crônicos e de altas doses. Os ácidos 2-propil-2-pentenoico e 2-propil-4-pentenoico podem relacionar-se com edema cerebral e lesão hepática, respectivamente. Os metabólitos do ácido propiônico podem estar relacionados à hiperamonemia.

A excreção do ácido valproico é principalmente urinária e aproximadamente 3% do fármaco não modificado podem ser recuperados na urina. Apresenta baixo número de interações medicamentosas quando comparado à fenitoína e à carbamazepina. Antibióticos carbapenêmicos podem reduzir seus níveis séricos para subterapêuticos e a monitoração desses níveis deve ser realizada nos casos de uso concomitante dos fármacos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Efeitos colaterais associados ao uso de ácido valproico incluem náuseas, vômitos, tremores, letargia, *rash* cutâneo, perda de cabelo, osteoporose, ganho de peso, síndrome metabólica e dos ovários policísticos. Mais raramente, pode associar-se a trombocitopenia, pancreatite e falência hepática aguda, a qual é mais comum entre as crianças de até dois anos de idade e rara nos usuários maiores de 10 anos. Há relatos de síndrome de parkinsonismo associado a essa medicação, o qual não é responsivo à levodopa e é reversível após a suspensão da droga.

Os casos de intoxicação aguda são geralmente acompanhados de alterações do nível de consciência, podendo variar de um estado de sonolência até o coma e/ou edema cerebral fatal. Outras manifestações possíveis incluem náuseas, vômitos, diarreia, hipotermia, hipotensão, taquicardia, bloqueios cardíacos, miose, agitação, tremores, mioclonias, convulsões, lesão hepática e pancreática, citopenias. Alterações metabólicas como hiperamonemia, acidose metabólica, hipernatremia e hipocalcemia podem estar presentes. A hiperamonemia pode ou não estar associada à lesão hepática e, assim como a pancreatite, a falência hepática e as citopenias, é considerada uma reação idiossincrásica ao uso da droga.

A hipernamonemia pode determinar encefalopatia tanto nos usuários crônicos quanto nas intoxicações agudas por ácido valproico e os níveis séricos de amônia devem ser dosados nos pacientes que fizeram uso de tal medicação e apresentam-se com sinais de comprometimento da função cerebral.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os níveis séricos de ácido valproico devem ser mensurados de maneira seriada nos casos de intoxicação aguda, até que haja tendência à queda e melhora clínica do paciente. Os níveis considerados terapêuticos variam entre 50 e 100 mcg/mL. Dosagens superiores a 180 mcg/mL acompanham-se frequentemente de depressão do sensório, enquanto níveis superiores a 850 mcg/mL podem associar-se ao coma.

A hipoglicemia deve ser descartada como possível disgnóstico diferencial e exames como hemograma, gasometria, ionograma, função renal, transaminases e enzimas pancreáticas devem ser solicitados à admissão e repetidos conforme indicação clínica. O nível sérico de amônia deve ser mensurado no paciente com sinais de encefalopatia.

Nos casos poucos esclarecidos, em que o diagnóstico diferencial com outras doenças neurológicas torna-se imperativo, os exames de imagem e a punção liquórica devem ser avaliados.

TRATAMENTO

O tratamento dos casos de intoxicação aguda pelo ácido valproico é primariamente suportivo. O paciente deve ser mantido em observação até que a redução dos níveis séricos e/ou a melhora clínica sejam constatadas. Nos casos de intoxicação grave, o paciente deve permanecer monitorado de forma contínua.

O carvão ativado administrado por via oral é a principal medida de descontaminação gástrica e doses seriadas devem ser avaliadas nos casos de intoxicação grave, podendo ser prescritas por até 48 horas. O nível de consciência do paciente deve ser acessado periodicamente para avaliação da segurança de administração do carvão ativado. A

indução de vômitos é formalmente contraindicada, pelo risco de convulsões. Não há evidências científicas que deem suporte à utilização de lavagem gástrica como medida de descontaminação nos casos de intoxicação oral por ácido valproico. Entretanto, nos casos de ingestão de doses ameaçadoras nos últimos 60 minutos, a lavagem gástrica pode ser considerada, devendo ser avaliados os riscos de tal procedimento. Embora apresente alta taxa de ligação às proteínas plasmática, a remoção extracorpórea do ácido valproico deve ser avaliada nos casos de intoxicação grave, em que não haja evidências de melhora clínica apesar do tratamento suportivo adequado. Tanto a hemodiálise quanto a hemoperfusão com carvão parecem efetivas na eliminação do ácido valproico.

A suplementação com carnitina é recomendada para os pacientes que manifestam letargia, coma, hiperamonemia e lesão hepática.

A hipotensão arterial deve ser tratada inicialmente com a administração de cristaloides e o uso de vasopressores pode ser necessário nos casos refratários ou com restrição à administração de volume. As convulsões devem ser tratadas com benzodiazepínicos.

OUTROS ANTICONVULSIVANTES

Desde a década de 90, elevado número de drogas anticonvulsivantes tem sido introduzido no mercado. São conhecidas como antiepilépticos de segunda geração e, à exceção do felbamato e da vigabatrina, tais fármacos exibem uma série de vantagens sobre os anticonvulsivantes antigos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico e fenobarbital), principalmente no que diz respeito ao perfil de tolerabilidade e interações medicamentosas. Os principais mecanismos de ação, bem como as indicações clínicas de cada um desses agentes, encontram-se descritos no Quadro 8.1.

FARMACOLOGIA

Grande parte dessas medicações encontra-se disponível apenas para uso oral, à exceção do levetiracetam, que está disponível também para uso intravenoso. A maioria possui metabolismo hepático, excetuando-se a gabapentina que, além de não se ligar às proteínas plasmáticas, também não é metabolizada, sendo excretada pela via urinária em sua fórmula original. De modo geral, a principal via de excreção é a urinária, com exceção da tiagabina, que é excretada primariamente nas fezes. Os fármacos de segunda geração têm menos número de interações medicamentosas quando comparados aos fármacos antigos, porém o uso concomitante e habitual com outras drogas antiepilépticas pode requerer ajustes posológicos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os anticonvulsivantes de segunda geração exibem, à exceção do felbamato e da vigabatrina, melhor perfil de tolerabilidade em relação às medicações antigas. Os efeitos colaterais mais comumente associados ao uso desses fármacos são sonolência, tontura, confusão mental, náuseas e *rash* cutâneo. Embora raros, há relatos de síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes associados a tais medicações. Transtornos de humor e psicose já foram descritos com o uso de zonizamida e levetiracetam. Perda de peso pode estar associada ao uso de levetiracetam e topiramato, o qual se associa frequentemente a certo nível de depressão cognitiva, parestesias e também à acidose metabólica por inibição da anidrase carbônica. A zonisamida também é capaz de inibir a anidrase carbônica. Nefrolitíase associada ao seu uso já foi descrita. A tiagabina, por sua vez, possui provável efeito pró-convulsivante, podendo estar associada a quadros de *status epilepticus*.

Por apresentarem reações adversas potencialmente graves, o felbamato e a vigabatrina não se constituem em fármacos anticonvulsivantes de primeira linha, estando reservados para o tratamento de convulsões refratárias. A vigabatrina associa-se à perda visual permanente em até 50% dos usuários crônicos e o felbamato pode associar-se a quadros de anemia aplásica fatal e insuficiência hepática.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares devem ser solicitados de acordo com o quadro clínico do paciente. Atentar para o fato de que o topiramato e

a zonizamida podem estar associados à acidose metabólica. Para a maioria dos anticonvulsivantes de segunda geração, não há definição dos níveis séricos que são considerados terapêuticos.

TRATAMENTO

O tratamento dos casos de intoxicação aguda pelos anticonvulsivantes de segunda geração é primariamente suportivo. O carvão ativado administrado por via oral é a principal medida de descontaminação gástrica e doses seriadas devem ser avaliadas nos casos de intoxicação grave. O nível de consciência do paciente deve ser acessado periodicamente para avaliação da segurança de administração do carvão ativado. A indução de vômitos é contraindicada.

O paciente deve ser mantido em observação até que a melhora clínica seja constatada.

PROGNÓSTICO

O prognóstico das intoxicações agudas pelos anticonvulsivantes depende do estabelecimento adequado do diagnóstico, levando-se em consideração os possíveis diagnósticos diferenciais, e da instituição precoce das medidas suportivas, avaliando-se a indicação de tratamento em Centros de Terapia Intensiva nos casos graves. Entre os anticonvulsivantes de primeira geração descritos, a carbamazepina é aquela que mais frequentemente se associa a quadros de intoxicações graves. Os anticonvulsivantes de segunda geração são, de maneira geral, mais seguros, estando raramente relacionados a situações de mais gravidade.

REFERÊNCIAS

1. Abaci A, Saygi M, Yis U, *et al.* Metabolic alterations during valproic acid treatment: a prospective study. Pediatr Neurol. 2009 Dec;41(6):435-9.
2. Adams BD, Buckley NH, Kim JY, Tipps LB. Fosphenytoin may cause hemodynamically unstable bradydysrhythmias. J Emerg Med 2006; 30:75.
3. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. Neurology. 2004 Nov 23;63(10 Suppl 4):S3-8.
4. Bailey B. To decontaminate or not to contaminate? The balance between the potential risks and foreseeable benefits. Clin Ped Emerg Med 2008; 9:17.
5. Bek K, Kocak S, Ozkaya O, *et al.* Carbamazepine poisoning managed with haemodialysis and haemoperfusion in three adolescents. Nephrology (Carlton). 2007 Feb;12(1):33-5.
6. Buggy Y, Layton D, Fogg C, *et al.* Safety profile of oxcarbazepine: results from a prescription-event monitoring study. Epilepsia. 2010 May;51(5):818-29.
7. Burns MJ, Linden CH, Graudins A, *et al.* A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. Ann Emerg Med. 2000 Apr;35(4):374-81.
8. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. *In:* Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle – Urgências e Emergências 2012/13. Artes Médicas Ltda ; 2012. Parte I- Cap 3, 26:43.
9. Coulter DL, Allen RJ. Secondary hyperammonaemia: a possible mechanism for valproate encephalopathy. Lancet. 1980 Jun 14;1(8181):1310-1.
10. Dam M. Practical aspects of oxcarbazepine treatment. Epilepsia. 1994;35 Suppl 3:S23-5.
11. D'Orazio JL. Oxcarbazepine-induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). Clin Toxicol (Phila). 2008 Dec;46(10):1093-4.
12. Dupuis RE, Lichtman SN, Pollack GM. Acute valproic acid *overdose*. Clinical course and pharmacokinetic disposition of valproic acid and metabolites. Drug Saf. 1990 Jan-Feb;5(1):65-71.
13. Durelli L, Massazza U, Cavallo R. Carbamazepine toxicity and poisoning. Incidence, clinical features and management. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1989 Mar-Apr;4(2):95-107.
14. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. BMJ. 1997 Jan 18;314(7075):180-1.
15. Eyer F, Felgenhauer N, Pfab R, *et al.* Treatment of severe intravenous phenytoin *overdose* with hemodialysis and hemoperfusion. Med Sci Monit. 2008 Dec;14(12):CS145-8.
16. Fleischman A, Chiang VW. Carbamazepine *overdose* recognized by a tricyclic antidepressant assay. Pediatrics. 2001 Jan;107(1):176-7.
17. Furlanut M, Franceschi L, Poz D, *et al.* Acute oxcarbazepine, benazepril, and hydrochlorothiazide *overdose* with alcohol. Ther Drug Monit. 2006 Apr;28(2):267-8.
18. Giancarlo GM, Venkatakrishnan K, Granda BW, *et al.* Relative contributions of CYP2C9 and 2C19 to phenytoin 4-hydroxylation in vitro: inhibition by

sulfaphenazole, omeprazole, and ticlopidine. Eur J Clin Pharmacol. 2001 Apr;57(1):31-6.

19. Graudins A, Aaron CK. Delayed peak serum valproic acid in massive divalproex *overdose*--treatment with charcoal hemoperfusion. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1996;34(3):335-41.

20. Graudins A, Peden G, Dowsett RP. Massive *overdose* with controlled-release carbamazepine resulting in delayed peak serum concentrations and life-threatening toxicity. Emerg Med (Fremantle). 2002 Mar;14(1):89-94.

21. Gugler R, Manion CV, Azarnoff DL. Phenytoin: pharmacokinetics and bioavailability. Clinical pharmacology and therapeutics. 1976 Feb; 19(2):135-42.

22. Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. Clin Pharmacokinet. 1980 Jan-Feb;5(1):67-83.

23. Hojer J, Malmlund HO, Berg A. Clinical features in 28 consecutive cases of laboratory confirmed massive poisoning with carbamazepine alone. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1993;31(3):449-58.

24. Ingels M, Beauchamp J, Clark RF, *et al.* Delayed valproic acid toxicity: a retrospective case series. Ann Emerg Med. 2002 Jun;39(6):616-21.

25. Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, *et al.* Valproic acid *overdose* and L-carnitine therapy. J Anal Toxicol. 1996 Jan-Feb;20(1):55-8.

26. Jette N, Cappell J, VanPassel L, *et al.* Tiagabine-induced nonconvulsive status epilepticus in an adolescent without epilepsy. Neurology. 2006 Oct 24;67(8):1514-5.

27. Kanarkowski R, Wankiewicz G, Lehmann W, *et al.* Pharmacokinetics of carbamazepine in psychiatric patients. Pol J Pharmacol Pharm. 1988 Jan--Feb;40(1):55-61.

28. Kanarkowski R, Rybakowski J. [Clinical pharmacokinetics of carbamazepine]. Psychiatr Pol. 1989 Sep-Dec;23(5-6):379-86.

29. Kandrotas RJ, Love JM, Gal P, *et al.* The effect of hemodialysis and hemoperfusion on serum valproic acid concentration. Neurology. 1990 Sep;40(9):1456-8.

30. Khoo SH, Leyland MJ. Cerebral edema following acute sodium valproate *overdose*. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1992;30(2):209-14.

31. Kilarski DJ, Buchanan C, Von Behren L. Soft-tissue damage associated with intravenous phenytoin. N Engl J Med. 1984 Nov 1;311(18):1186-7.

32. Leppik IE, Willmore LJ, Homan RW, *et al.* Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study. Epilepsy Res. 1993 Feb;14(2):165-73.

33. Lin LC, Lai PC, Yang SF, *et al.* Oxcarbazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: a case report. Kaohsiung J Med Sci. 2009 Feb;25(2):82-6.

34. Loscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. CNS Drugs. 2002;16(10):669-94.

35. Macdonald RL. Antiepileptic drug actions. Epilepsia. 1989;30 Suppl 1:S19-28; discussion S64-8.

36. Majkowski J, Neto W, Wapenaar R, *et al.* Time course of adverse events in patients with localization-related epilepsy receiving topiramate added to carbamazepine. Epilepsia. 2005 May;46(5):648-53.

37. Mauro LS, Mauro VF, Brown DL, *et al.* Enhancement of phenytoin elimination by multiple-dose activated charcoal. Ann Emerg Med. 1987 Oct;16(10):1132-5.

38. Mavragani CP, Vlachoyiannopoulos PG. Is polydipsia sometimes the cause of oxcarbazepine-induced hyponatremia? Eur J Intern Med. 2005 Aug;16(4):296-7.

39. May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. Clin Pharmacokinet. 2003;42(12):1023-42.

40. McCluggage LK, Voils SA, Bullock MR. Phenytoin toxicity due to genetic polymorphism. Neurocrit Care. 2009;10(2):222-4.

41. McEvoy, G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2007., p. 2245.

42. McLean MJ. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. Neurology. 1994 Jun;44(6 Suppl 5):S17-22; discussion S31-2.

43. Mixter CG, 3rd, Moran JM, Austen WG. Cardiac and peripheral vascular effects of diphenylhydantoin sodium. Am J Cardiol. 1966 Mar;17(3):332-8.

44. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, *et al.* Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology. 2005 Apr 12;64(7):1134-8.

45. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. Epilepsia. 2008 Mar;49(3):438-45.

46. Nicolson A, Lewis SA, Smith DF. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. Neurology. 2004 Aug 10;63(3):568-70.

47. Oxcarbazepine. Physicians Desk Reference 61st ed, Thomson PDR, Montvale, NJ 2007., p. 2300.

48. Park SP, Hwang YH, Lee HW, *et al.* Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. Epilepsy Behav. 2008 Jan;12(1):102-8.

49. Pedrini M, Noguera A, Vinent J, *et al.* Acute oxcarbazepine *overdose* in an autistic boy. Br J Clin Pharmacol. 2009 May;67(5):579-81.

50. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1999;37(6):731-51.

51. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. Nat Rev Neurosci. 2004 Jul;5(7):553-64.

52. Seymour JF. Carbamazepine *overdose*. Features of 33 cases. Drug Saf. 1993 Jan;8(1):81-8.

53. Spiller HA. Management of carbamazepine *overdose*. Pediatr Emerg Care. 2001 Dec;17(6):452-6.

54. Spiller HA, Carlisle RD. Status epilepticus after massive carbamazepine *overdose*. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2002;40(1):81-90.

55. Takeoka M, Holmes GL, Thiele E, *et al.* Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. Epilepsia. 2001 Mar;42(3):387-92.

56. Tibballs J. Acute toxic reaction to carbamazepine: clinical effects and serum concentrations. J Pediatr. 1992 Aug;121(2):295-9.

57. Van Calker D, Steber R, Klotz KN, *et al.* Carbamazepine distinguishes between adenosine receptors that mediate different second messenger responses. Eur J Pharmacol. 1991 Apr 25;206(4):285-90.

58. Van Opstal JM, Janknegt R, Cilissen J, *et al.* Severe overdosage with the antiepileptic drug oxcarbazepine. Br J Clin Pharmacol. 2004 Sep;58(3):329-31.

59. Vree TB, Janssen TJ, Hekster YA, *et al.* Clinical pharmacokinetics of carbamazepine and its epoxy and hydroxy metabolites in humans after an *overdose*. Ther Drug Monit. 1986;8(3):297-304.

60. Winnicka RI, Topacinski B, Szymczak WM, *et al.* Carbamazepine poisoning: elimination kinetics and quantitative relationship with carbamazepine 10,11-epoxide. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2002;40(6):759-65.

61. Worden LT, Turner Z, Pyzik PL, *et al.* Is there an ideal way to discontinue the ketogenic diet? Epilepsy Res. 2011 Aug;95(3):232-6.

62. Yaari Y, Selzer ME, Pincus JH. Phenytoin: mechanisms of its anticonvulsant action. Ann Neurol. 1986 Aug;20(2):171-84.

63. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. Epilepsia. 2007 Jul;48(7):1223-44.

64. Zupanc ML, Roell Werner R, Schwabe MS, *et al.* Efficacy of felbamate in the treatment of intractable pediatric epilepsy. Pediatr Neurol. 2010 Jun;42(6):396-403.

Antidepressivos não Tricíclicos 09

Mariana Martins Lessa Machado
Roberta Chaves Araújo

O desenvolvimento de medicações antidepressivas processou-se por diversas etapas históricas. Os primeiros antidepressivos, os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e os tricíclicos (ADT), foram descobertos na década de 50 e sua utilização na prática clínica trouxe importante avanço no tratamento e no entendimento dos mecanismos envolvidos nos transtornos depressivos. Apesar de muito eficazes, apresentavam efeitos colaterais indesejáveis em decorrência da inespecificidade de sua ação farmacológica e potencial letalidade em casos de superdosagem.

A partir da década de 80, novos fármacos foram desenvolvidos com o objetivo de manter a eficácia dos primeiros, mas com o cuidado de reduzir problemas de tolerabilidade e de segurança posológica.

Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) incluem o citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Antidepressivos atípicos contêm parte das ações farmacológicas dos ISRSs e inclui outros princípios farmacológicos para benefício de pacientes com depressão, tais como inibição de recaptação de norepinefrina (ISRN). Os ISRS são tão eficazes quanto os ADTs e possuem menos efeitos adversos, além de serem relativamente mais seguros quando ingeridos em superdosagem. Eles são largamente prescritos para o tratamento da depressão, bem como para terapêutica de transtorno obsessivo-compulsivo, pânico, enxaqueca, alcoolismo, dores crônicas e obesidade. Os novos antidepressivos (ISRS, ISRN, atípicos) são classificados em função de sua ação farmacológica, garantindo mais utilidade na prática clínica (Quadro 9.1).

Quadro 9.1 Classificação dos antidepressivos

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)
Não seletivos e irreversíveis
Hidrazidas
Isocarboxazida
Tranilcipromina
Fenelzina
Seletivos e irreversíveis
Clorgilina (MAO-A)
Seletivos e reversíveis
Brofaromina
Moclobemida
Toloxatona
Befloxatona

Continua...

... continuação

Inibidores não seletivos de recaptura de monoaminas (ADTs)
Tríciclos inibidores de recaptura de 5-HT/NE
Imipramina
Desipramina
Clomipramina
Amitriptilina
Nortriptilina
Doxepina
Maprotilina
Inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS)
Fluoxetina
Paroxetina
Sertralina
Citalopram
Fluvoxamina
Inibidores seletivos de recaptura de 5-HT/NE (ISRSN)
Venlafaxina
Duloxetina
Inibidores de recaptura de 5-HT/antagonistas alfa-2 (IRSA)
Nefazodona
Trazodona
Estimulantes da recaptura de 5-HT (ERS)
Tianeptina
Inibidores seletivos de recaptura de NE (ISRN)
Reboxetina
Viloxazina
Inibidores seletivos de recaptura de DA (ISRD)
Amineptina
Bupropion
Minaprina

Continua...

... continuação

Antagonistas de alfa-2 adrenorreceptores
Mianserina
Mirtazapina

5-HT: serotonina; NE: noradrenalina; DA: dopamina
Fonte: Bezchilbnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs. 9th Ed. Toronto (Canadá): Hogrefe & Huber Publishers; 1999.

FARMACOLOGIA

A maioria dos antidepressivos é muito bem absorvida depois da administração oral. A utilidade da monitorização terapêutica no uso clínico rotineiro é limitada e a segurança relativa dos antidepressivos (AD) modernos resultou na diminuição do interesse por essa abordagem.

Assim como ocorre com os antidepressivos tricíclicos aminoterciários, os metabólitos N-demetilados dos ISRS também são eliminados mais lentamente e alguns conservam atividade farmacológica. A norfluoxetina é um inibidor do transporte de serotonina com ação muito longa (meia-vida de eliminação de seis dias), o que requer várias semanas para ser eliminada, sendo também metabolizada pelas CYPs hepáticas (citocromo P450) e, dessa forma, elevando os níveis sanguíneos de outros fármacos, incluindo-se os ADTs. Esses efeitos podem persistir por vários dias após a interrupção do uso do fármaco original. Embora tenha meia-vida de eliminação relativamente longa (60 a 70 horas), a norsertralina parece contribuir pouco para a atividade farmacológica ou para o risco de interações.

Alguns, tais como o citalopram, metabólito da trazodona, duloxetina, mirtazapina, paroxetina e trazodona, apresentam interações com as isoenzimas do citocromo P450, podendo gerar interações clínicas potencialmente significativas. A fluvoxamina, por exemplo, tende a aumentar as concentrações circulantes dos benzodiazepínicos metabolizados por oxidação, bem como da clozapina e a da varfarina.

A sertralina e a fluoxetina podem aumentar os níveis dos benzodiazepínicos, da clozapina e da varfarina. A paroxetina aumenta as concentrações da clozapina, da teofilina e da varfarina. A fluoxetina potencializa os efeitos dos ADTs e de

alguns antiarrítmicos da classe IC com índices terapêuticos reduzidos, tais como encainida, flecainida e propafenona.

A maioria dos IMAOs tem ação prolongada porque a recuperação dos seus efeitos depende da síntese de novas enzimas ao longo de um período de uma a duas semanas. No outro extremo, as meia-vidas da trazodona e da venlafaxina são curtas (cerca de três a seis horas), assim como o metabólito ativo 4-hidroxílico da venlafaxina (cerca de 11 horas).

TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA FÍSICA

Alguns pacientes mostram dependência física aos ISRS/ISRN, em especial a paroxetina e a venlafaxina. A interrupção repentina do tratamento, principalmente quando em altas doses, pode gerar mal-estar, calafrios, coriza, dor muscular, transtorno do sono, sintomas gastrintestinais, sensoriais (parestesias) e irritabilidade.

As reações de abstinência dos IMAOs podem ser graves e começam 24 a 72 horas após a interrupção do tratamento, sendo mais comuns com tranilcipromina e isocarboxazida em doses altas, cursando com náuseas, vômitos, mal-estar, pesadelos, agitação, psicose e convulsões. Essas reações indicam que pode ser recomendável a suspensão gradativa desses fármacos, pelo menos ao longo de uma semana ou mais.

Os quadros a seguir descrevem, respectivamente, os efeitos farmacológicos dos antidepressivos de acordo com o receptor/neurotransmissor a ser bloqueado bem como sua farmacocinética e farmacodinâmica (Quadros 9.2, 9.3 e 9.4).

IMAO

Criada em 1951, a iproniazida (derivada da isoniazida) foi o primeiro antidepressivo usado na prática clínica. Mais tarde, dois outros inibidores da MAO derivados da hidrazina, a fenelzina (análogo estrutural da fenetilamina, uma amina endógena) e isocarboxazida, foram introduzidas. O primeiro IMAO não relacionado à hidrazina foi a tranilcipromina (relacionada estruturalmente com a anfetamina).

Quadro 9.2 Efeito dos antidepressivos no bloqueio de receptores

Drogas	Ach	Alfa1	H1	5-HT1	5-HT2
Amitriptilina	+++	+++	+	±	+++
Desipramina	±	±	+	0	±
Doxepina	+	+++	+++	±	+
Imipramina	+	+	+	0	++
Nortriptilina	+	+	+	±	+
Protriptilina	+++	+	+	0	+
Trimipramina	+	+	+++	0	+
Amoxapina	+	+	+	±	+++
Maprotilina	+	+	+	0	±
Trazodona	0	+	+	+	
Fluoxetina	0	0	0	0	±
Fluvoxamina	0	0	0	0	0
Clomipramina	+	+	+	0	+
Bupropion	0	0	0	0	0

Receptores: Ach: colinérgicos; alfa1: alfaadrenérgicos; H1: histamínicos tipo 1; 5-HT1: serotoninérgicos tipo 1; 5-HT2: serotoninérgicos tipo 2; 0: sem efeito; +++: efeito acentuado

Fonte: Soares MBM, Moreno DH, Moreno RA. Psicofarmacologia de antidepressivos. Revista Brasileira de Psiquiatria, vol 21, São Paulo, Maio, 1999.

Quadro 9.3 Efeito farmacológico dos antidepressivos em neurotransmissores/receptores

Bloqueio de recaptura de NE	Efeito antidepressivo Efeito colateral: tremores, taquicardia, sudorese, insônia, problemas de ereção/ejaculação Potencialização do efeito pressórico de NE (ex.: aminas simpaticomiméticas) Interação com guanetidina (bloqueio do efeito anti-hipertensivo)
Bloqueio de recaptura de 5-HT	Efeito antidepressivo e antiobsessivo Pode aumentar ou diminuir a ansiedade dependendo da dose Efeitos colaterais: desconforto GI, náusea, dor de cabeça, nervosismo, acatisia, efeitos colaterais sexuais, anorexia Potencialização de drogas com propriedades serotoninérgicas (ex.: L-triptofano): cuidado com a síndrome serotoninérgica
Bloqueio de recaptura de DA	Efeito antidepressivo e antiparkinsoniano Efeitos colaterais: ativação psicomotora, agravamento de psicoses
Bloqueio H1	Ação mais potente dos ADTs Efeitos colaterais: sedação, hipotensão postural, ganho de peso, fadiga, tontura, náusea Potencialização de efeitos de outras drogas com ação no SNC
Bloqueio da Ach	Segunda ação mais importante dos ADTs Efeitos colaterais: boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária, taquicardia, alteração do QRS, alteração da memória, aumento da pressão ocular, ganho de peso, disfunção sexual, confusão Potencialização de efeitos de drogas com propriedade anticolinérgica
Bloqueio 5-HT1 Bloqueio 5-HT2	Efeito antidepressivo, ansiolítico e antiagressivo Efeito ansiolítico, antidepressivo, antipsicótico, antienxaqueca, melhora do sono Efeitos colaterais: hipotensão, problemas de ejaculação, sedação, ganho de peso, irritabilidade

Fonte: Soares MBM, Moreno DH, Moreno RA. Psicofarmacologia de antidepressivos. Revista Brasileira de Psiquiatria, vol 21. São Paulo, Maio, 1999.

Quadro 9.4 Efeito dos antidepressivos no bloqueio de receptores

Medicamentos	Apresentações (mg)	Faixa terapêutica (mg/dia)	Faixa tóxica (mg)	Pico plasmático (horas)	Meia-vida de eliminação
Fluoxetina	Cápsulas: 20	20-60	>800	6-8	4-6 dias
Citalopram	Comprimidos: 20	20-60	>600	2-4	33 h
Escitalopram	Comprimidos: 10	10-20	>200	3-4	25 h
Paroxetina	Cápsulas: 20	20-60	>850	5	24 h
Sertralina	Comprimidos: 50	50-200	>1000	2-10	26 h
Trazodona	Comprimidos: 100	150-300		3	6-11 h
Venlafaxina	Comprimidos: 37,5; 50; 75	75-374		2-4	11 h
Mirtazapina	Comprimidos: 30; 45	15-45			20-40 h

Fonte: Micromedex.

Após a compreensão de que estes medicamentos causavam bloqueio não seletivo e irreversível da MAO-A e MAO-B (enzimas responsáveis pela degradação metabólica da dopamina, norepinefrina e da serotonina nos tecidos neuronais, aumentando, assim, sua disponibilidade na fenda sináptica), foram desenvolvidos os inibidores seletivos e reversíveis, por exemplo, a selegilina usada para tratamento da doença de Parkinson. Três outros IMAOs são usados com indicações diversas: furazolidona (antimicrobiano), procarbazina (n-metil-hidrazina, doença de Hodgkin) e linezolida (antibiótico para infecções graves).

São exemplos de IMAO: fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, harmalina, nialamida, pargilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina, além da brofaromina e moclobemida, que são inibidores reversíveis da MAO-A.

Vários inibidores seletivos de ação curta da MAO-A (brofaromina e moclobemida) e a toloxatona produzem efeitos antidepressivos moderados e têm menos tendência a potencializar as ações vasopressoras da tiramina (risco de crises hipertensivas potencialmente fatais) e de outras aminas simpaticomiméticas de ação indireta, quando comparados com inibidores irreversíveis e não seletivos da MAO).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os inibidores irreversíveis e não seletivos, ao bloquearem a ação dos dois subtipos da enzima (MAO-A e MAO-B), possuem longa duração de ação, bem como efeitos adversos mais intensos, devido à acumulação e consequente toxicidade de vários dos substratos da MAO, sobretudo a serotonina. Por essa razão, é necessária a instituição de dieta alimentar específica durante o tratamento com IMAO, reduzindo o consumo dos substratos da enzima, em especial o simpaticomimético tiramina (presente em queijos curados como o *cheddar*, tofu, vinhos tintos – em especial o chianti, fava de feijão, extratos de leveduras, carnes curtidas, arenques em conserva, cerveja). O acúmulo de tiramina pode levar a crises hipertensivas que, quando graves, podem culminar com acidente vascular hemorrágico.

Devido aos seus efeitos colaterais frequentes, restrições dietéticas e interações medicamentosas, os IMAOs apresentam baixa tolerabilidade clínica e seu uso na terapêutica fica reservado para os quadros de depressão refratária ou com sintomas atípicos. Os efeitos adversos mais relevantes são: sedação, confusão mental, tremores, excitabilidade, perda da coordenação motora fina, convulsões, ganho ponderal, xerostomia, hipotensão postural (cerca de 50% dos pacientes apresentam tonteira), constipação intestinal, dor de cabeça, retenção urinária (em menor grau que os antidepressivos tricíclicos), supressão do sono REM e fadiga vespertina.

A selegilina é um inibidor seletivo da MAO-B em baixas doses (aumento da neurotransmissão dopaminérgica) e não seletivo em altas doses (aumento da neurotransmissão serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica), usado isoladamente ou em associação com a levodopa no tratamento da doença de Parkinson. Ela é metabolizada parcialmente em *l-methamphetamine* (um dos dois enantiômeros *in vivo* da metanfetamina), porém este não é considerado psicoativo e apresenta reduzido potencial de abuso. A maioria dos testes de *screening* de drogas para anfetamina/metanfetamina apresenta-se positiva nos pacientes em uso de selegilina.

Em 2006 a FDA aprovou a selegilina em apresentação transdérmica para tratamento de depressão. Nessa apresentação, a inibição direta da MAO-A no trato gastrintestinal é evitada, quando usada a dose de 6 mg/24 horas, não sendo também necessárias as restrições dietéticas. Doses mais altas exigem restrições dietéticas.

Por causa das diversas interações medicamentosas, antes de iniciar ou suspender os IMAOs, algumas orientações devem ser observadas. Uma semana antes do início do tratamento com tranilcipromina, fenelzina ou selegilina, outros antidepressivos em uso devem ser suspensos, a fim de evitar crise hipertensiva ou o desenvolvimento da síndrome serotoninérgica. Por causa da sua longa meia-vida, o tratamento com fluoxetina deve ser suspenso cinco semanas antes de iniciar tranilcipromina. São necessárias duas semanas de intervalo entre a suspensão do uso da tranilcipromina e o início do uso de outro antidepressivo ou a suspensão da dieta para IMAO.

A superdosagem pelos IMAOs irreversíveis apresenta significativa morbidade e alto risco de mortalidade. Morte foi o desfecho relatado de ingestões agudas de 170 mg de tranilcipromina e 375 mg de fenelzina. Com os inibidores reversíveis da MAO-A (RIMA), a maioria das superdosagens é benigna, apesar de haver relatos de desfechos fatais. Ingestões de <2.000 mg de moclobemide tipicamente resultam em sintomas leves ou são assintomáticas.

Em doses tóxicas os IMAOs são rapidamente absorvidos pelo trato gastrintestinal, com picos de concentração cerca de duas horas após a ingestão. Exibem também considerável metabolismo de primeira passagem. São metabolizadas predominantemente pelo fígado e apresentam baixa excreção urinária. Tanto a selegilina quanto a tranilcipromina são metabolizadas em anfetaminas. A meia-vida de eliminação dessas drogas é curta (1-2 horas), porém, todas elas, com exceção da mo-

clobemida; são inibidores irreversíveis da MAO. Assim, sua cinética de eliminação não apresenta importância na determinação da toxicidade.

Os efeitos clínicos podem ser divididos em serotoninérgicos (síndrome serotoninérgica) ou noradrenérgicos (interação IMAO/tiramina) e incluem: hipertensão, hipotensão, palpitações, *flushing*, transpiração, cefaleia, hipotermia, convulsões, confusão mental, AVC, hiper-reflexia e agitação. Em graves intoxicações complicações podem ocorrer, como isquemia miocárdica, arritmias, hemorragia intracraniana, CIVD, falência renal e rabdomiólise.

O início dos sintomas é geralmente tardio, a menos que exista a ingestão concomitante de outras drogas serotoninérgicas ou noradrenérgicas. Por isso, pacientes assintomáticos com suspeita de superdosagem por IMAO devem permanecer sob monitorização por pelo menos 24 horas. O pico dos sintomas ocorre entre seis e 24 horas após a ingestão e demora alguns dias para se resolver.

A concentração sanguínea não auxilia no tratamento, uma vez que não apresenta correlação clínica. Todos os pacientes devem ser monitorizados e o ECG deve ser avaliado em busca de isquemia miocárdica e/ou arritmias. Pacientes graves devem realizar também hemograma, eletrólitos, coagulograma e dosagem de CK.

Intoxicações puras com moclobemida são usualmente leves, cursando com alterações reversíveis do SNC e irritação do trato gastrintestinal. Pacientes com intoxicações mistas, especialmente com outras drogas psicoativas, podem apresentar sintomas graves ou fatais e devem ser hospitalizados. Não existe antídoto específico, sendo o tratamento sintomático e suportivo.

Superdosagem de tranilcipromina cursam com insônia, agitação, ansiedade, taquicardia, confusão mental, hipotensão e/ou hipertensão, tonteira, fraqueza e choque. Alguns poucos pacientes podem evoluir com hipertensão e grave cefaleia; raramente apresentam hipertensão acompanhada de mioclonias com hipertermia, progredindo para rigidez generalizada e coma. Raros casos de crise hipertensiva, síndrome serotoninérgica, psicose e *delirium* foram também relatados.

O tratamento é suportivo e sintomático. Nos casos de hipertermia recomenda-se o uso de medidas físicas. Barbitúricos podem ser utilizados para o controle das mioclonias e convulsões, porém com cautela, uma vez que a tranilcipromina prolonga sua atividade. Diazepam pode ser útil na redução da rigidez muscular. Hipotensão é sinal de pior prognóstico. Em pacientes com hipotensão e/ou choque, o uso de fluidos e/ou vasopressores (na menor dose efetiva) está indicado. O paciente deve ser observado cuidadosamente, já que as aminas vasopressoras, na presença do IMAO, podem exibir resposta pressórica exagerada.

Intoxicações com selegilina causam predominantemente efeitos dopaminérgicos, especialmente quando em associação com outros agentes dopaminérgicos.

TRATAMENTO

Os pacientes devem permanecer em observação até a resolução dos sintomas. Em ingestões de mais de 1 mg/kg dos IMAOs não seletivos (fenelzina, tranilcipromina, pargilina), o carvão ativado deve ser administrado até duas horas após a ingestão.

Pacientes inconscientes, com hipertermia, síndrome serotoninérgica ou hipertensão grave devem ser admitidos em unidades de cuidados intensivos. Devem receber, ainda, dieta com restrição de tiramina e triptofano. Deve-se estar atento à prescrição desses pacientes devido ao risco de graves interações medicamentosas. Por exemplo, agentes simpaticomiméticos de ação direta (adrenalina) são preferíveis aos de ação indireta (dopamina) quando necessários no tratamento do choque.

As precauções em relação à alimentação e às interações medicamentosas precisam ser observadas pelo menos nas duas semanas seguintes à ingestão dos IMAOs não seletivos e irreversíveis.

Não existe justificativa para o uso de métodos para aumentar sua eliminação.

Sequelas podem ocorrer decorrentes de complicações tais como AVC, hipóxia cerebral.

Os critérios diagnósticos e o tratamento da síndrome serotoninérgica serão abordados neste capítulo posteriormente.

ISRS

No início dos anos de 1970, a partir de modificações químicas nos anti-histamínicos, foram desenvolvidos os primeiros inibidores seletivos

da recaptação de serotonina: a zimelidina (o primeiro a ser comercializado, porém retirado do mercado devido à associação com doença febril e paralisia ascendente de Guillain-Barré), a fluoxetina e a fluvoxamina. Simultaneamente, foram descobertos os compostos seletivos para recaptação de norepinefrina, bem como bloqueadores da recaptação de serotonina e norepinefrina.

FARMACOLOGIA

Os ISRSs têm a propriedade de inibir de forma potente e seletiva a recaptação de serotonina, com consequente aumento da sua disponibilidade na fenda sináptica, estímulo de maior número de tipos de receptores pós-sinápticos da 5-HT e potencialização da neurotransmissão serotoninérgica. Apesar de compartilharem o principal mecanismo de ação, eles são estruturalmente distintos, com marcadas diferenças no perfil farmacodinâmico e farmacocinético. Essas diferenças farmacológicas sustentam as diferenças clínicas cada vez mais importantes dos ISRS.

Respostas secundárias complexas acontecem com o desenvolvimento de mecanismos de retroalimentação negativa como hiporregulação e dessensibilização gradativa dos mecanismos autorreceptores e dos receptores pós-sinápticos 5-HT2A. Isso parece contribuir diretamente para os efeitos antidepressivos bem como para influenciar a função dos neurônios noradrenérgicos e de outras vias de heterorreceptores serotoninérgicos, aumentando a secreção NE, além de adaptações celulares e nucleares, incluindo-se aumento do AMP cíclico neuronal, aumento da ativação-fosforilação e dos fatores de transcrição e ampliação da produção do fator neurotrófico derivado do cérebro.

A fluoxetina é a única droga desse grupo que apresenta metabólito com atividade clínica significativa, denominado norfluoxetina. Este inibe a recaptação de serotonina e isoenzimas do citocromo P450. A meia-vida prolongada da fluoxetina e do seu metabólito e o tempo necessário para se atingir o estado de equilíbrio apresentam significado clínico, como mais latência para o início da ação antidepressiva. A sertralina e o citalopram apresentam farmacocinética linear, ou seja, suas concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas, diferentemente da fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina, cuja farmacocinética não é linear.

Prolongamento do intervalo QTc e convulsões estão associados ao citalopram e seu enantiômero escitalopram. Tais efeitos podem ocorrer a partir de ingestões de 600 mg de citalopram ou em pacientes com nível sérico acima de 40 vezes o valor terapêutico. Altas concentrações da droga e do seu metabólito podem resultar em convulsões.

Os antidepressivos ISRS têm metabolização hepática, apresentam restrita afinidade a receptores histamínicos, dopaminérgicos, alfa-adrenérgicos e colinérgicos (normalmente não causam sintomas anticolinérgicos, sedação significativa ou hipotensão) e relativa segurança em superdosagem. A estimulação dos receptores 5-HT_3 contribui para os efeitos adversos típicos desse grupo de fármacos, incluindo-se os efeitos gastrintestinais (náuseas e vômitos) e sexuais (postergação ou atenuação do orgasmo). A estimulação dos receptores 5-HT2c pode contribuir para a agitação ou inquietude observadas em alguns pacientes.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Estudos comparativos entre a ingestão de ISRSs e outros medicamentos antidepressivos mostram que os primeiros raramente levam a eventos tóxicos fatais ou a sequelas graves. Os ISRSs são significativamente menos tóxicos do que os ADTs e os IMAOs. Como exemplo, tem-se que 31 a 35% das intoxicações por ADT requerem suporte em terapia intensiva comparado com 0 a 6% das ingestões de ISRS. Buckley *et al.* encontraram incidência de 16 morte/milhão de prescrições de ISRS, comparados com 34,8 para ADTs e 20 para IMAOs.

Os ISRSs apresentam alto índice terapêutico: ingestão superior a 30 vezes a dose diária produz pouco ou nenhum sintoma; acima de 50 a 75 vezes a dose diária pode causar vômitos, depressão do sistema nervoso central (SNC) ou tremor. A maior parte dos eventos fatais associa-se à grande ingestão (> 150 vezes a dose diária) ou à ingestão concomitante de álcool ou benzodiazepínicos.

Efeitos adversos comumente encontrados na ingestão de doses terapêuticas também ocorrem em casos de superdosagem, tais como sintomas gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômitos, diarreia), disfunção sexual, cefaleia, insônia e fadiga.

Sedação pode ser verificada a partir do uso de citalopram e paroxetina, como resultado de sua fraca atividade anticolinérgica. Os ISRS podem levar à disfunção plaquetária, porém estudos em humanos indicam que o risco de sangramento é muito baixo. Outros efeitos menos comuns incluem desordem do pânico, fotopigmentação, bradicardia, hepatotoxicidade, incontinência urinária e priapismo. Sintomas extrapiramidais (ataxia, parkinsonismo, mioclonia, distonia) podem acontecer e decorrem da interface entre a atividade serotoninérgica e dopaminérgica.

Diferentemente dos ADTs, os ISRS não possuem cardiotoxicidade siginificativa. O citalopram é o mais cardiotóxico do grupo: sua ingestão pode levar ao prolongamento do intervalo QTc, com predisposição ao desenvolvimento de arritmias como *torsade de pointes*. Em doses terapêuticas, tais antidepressivos (especialmente a paroxetina) podem causar hiponatremia a partir da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH). Pessoas idosas têm risco mais alto para esse evento adverso.

A ingestão de ISRSs por crianças é normalmente bem tolerada e estudos revelam que a maior parte dos pacientes permanece assintomática e os sintomáticos manifestam-se com estímulo do SNC, sonolência, tontura, vômitos ou taquicardia sinusal. O uso materno de fluoxetina e paroxetina está associado à hiperatividade serotoninérgica em neonatos e lactentes. Em recém-nascidos a síndrome serotoninérgica pode se apresentar com febre, sonolência, irritabilidade, tremores e hiper-reflexia de Moro.

Síndrome serotoninérgica

A maior complicação associada à ingestão dos ISRS é a síndrome serotoninérgica, em que se registra alteração do estado mental, hiperatividade autonômica e anormalidades neuromusculares. É condição relativamente rara, mas potencialmente fatal causada pela superestimulação tanto central quanto periférica dos receptores serotoninérgicos. É tipicamente resultado de interações farmacodinâmicas entre medicações que aumentam a neurotransmissão serotoninérgica.

O mecanismo fisiopatológico dessa síndrome não é completamente entendido, mas sabe-se que há o envolvimento de estímulo excessivo dos receptores 5-HT2A e 5-HT1A. Os sintomas podem aparecer em casos de intoxicação por ISRSs ou mesmo com o emprego de doses terapêuticas de substâncias serotoninérgicas associadas, como ADTs, IMAOs e lítio.

O uso concomitante de drogas que aumentam os níveis de serotonina, seja por aumento da liberação neuronal ou inibição de sua recaptação (ex. fluoxetina) ou de sua biotransformação (ex. IMAO), pode induzir a síndrome serotoninérgica com mudanças cognitivas e comportamentais, disfunção autonômica e anormalidades neuromusculares.

É caracterizada por agitação, mioclonia, hiper-reflexia, diaforese, tremor, taquicardia, incoordenação motora, rigidez muscular e hipertermia. Os sinais e sintomas podem ser de forma benigna até eventos fatais. O diagnóstico dessa síndrome é feito baseado nos achados clínicos, sendo que a história detalhada do caso e exame físico completo são essenciais.

O Quadro 9.5 identifica os sinais e sintomas para diagnóstico da síndrome serotoninérgica.

Quadro 9.5 Critérios para diagnóstico da síndrome serotoninérgica

Maior	Menor
Estado mental	
Alteração da consciência	
Mudança do humor	Inquietação
Coma	Insônia
Outros sinais e sintomas neurológicos	
Mioclonia	Incoordenação
Tremor	Midríase
Rigidez	Acatisia
Hiper-reflexia	
Sinais vitais e manifestações autonômicas	
Febre (hipertermia)	Taquicardia
Sudorese	Taquipneia ou dispnéia
	Diarreia
	Hipertensão ou hipotensão

Para diagnóstico é preciso que estejam presentes pelo menos quatro dos sintomas maiores ou três maiores e dois menores a partir da suspeita da ingestão de agente serotoninérgico. Excluir outros possíveis diagnósticos: distúrbio psiquiátrico, ingestão de droga neuroléptica ou de antagonista da dopamina. Fonte: Goldfrank L, et al. Goldfrank's Toxicology Emergencies. 8th Edition, Hardcover. Mar 28, 2006.

EXAMES COMPLEMENTARES

A dosagem do nível sérico dos ISRS geralmente não é útil. Estudos informam que não há correlação entre o nível sérico dessas drogas e a gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente. Exames laboratoriais de rotina devem ser solicitados bem como dosagem de substâncias suspeitas de coingestão. Os seguintes exames podem ser solicitados:

- glicemia capilar (descartar hipoglicemia como causa de rebaixamento do nível de consciência);
- eletrocardiograma (avaliação do sistema de condução, complexo QRS e duração de QT);
- gasometria arterial (avaliação de acidose metabólica).

Os pacientes com síndrome serotoninérgica que apresentem rigidez muscular ou hipertermia devem realizar dosagem sérica de creatinofosfoquinase e mioglobina urinária, pelo risco de rabdomiólise, creatinina sérica para estudo de lesão renal e coagulograma (risco de coagulação intravascular disseminada).

TRATAMENTO

O tratamento é suportivo, seguindo-se o ABCD do suporte avançado de vida. Agonistas da serotonina, como a meperidina, devem ser evitados nos casos de intoxicação por ISRS ou de síndrome serotoninérgica para evitar piora do quadro. A maior parte dos casos tem boa evolução, sendo que vítimas de reduzida ingestão ou de exposição acidental que estejam assintomáticos podem ser encontradas no domicílio.

Nos casos de taquicardia ventricular, *bolus* de bicarbonato de sódio podem ser administrados. Benzodiazepínicos (diazepam) devem ser usados em caso de convulsões.

A descontaminação deve ser feita com dose única de carvão ativado (50 g em adultos e 1 g/kg em crianças), apresentando mais benefício se for administrado até duas horas após a ingestão. Doses seriadas de carvão ativado não são úteis, pois os ISRS são rapidamente absorvidos e não apresentam recirculação entero-hepática. A hemodiálise não é indicada, uma vez que os ISRS apresentam alta ligação proteica.

Síndrome Serotoninérgica

Os pacientes com síndrome serotoninérgica, além dos cuidados suportivos, devem receber cuidado especial em relação à rigidez muscular que está associada à hipertermia e à morte. O resfriamento corporal e o uso de benzodiazepínicos são preconizados nessas situações. Casos extremos devem receber bloqueadores musculares. A síndrome serotoninérgica normalmente tem resolução em 24 horas, após remoção da droga. Nos casos de uso de drogas com maior meia-vida ou metabólitos ativos, pode haver prolongamento desse tempo.

ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS

BUPROPIONA

É uma aminocetona aromática. Ela e seus metabólitos ativos semelhantes à anfetamina inibem a recaptação da dopamina e em menor extensão da norepinefrina e serotonina. Sua atividade antidepressiva não é claramente compreendida. Por inibir isoenzima 2D6 do citocromo P450, pode elevar os níveis séricos de drogas metabolizadas por essa via.

Seus efeitos colaterais são relativamente benignos. Cefaleia é relativamente comum no início do tratamento e usualmente diminui com a continuidade do mesmo. Alguns pacientes podem apresentar insônia, leve supressão do apetite com perda de peso e efeito estimulante. Não causa disfunção sexual.

É contraindicada em pacientes com anorexia, bulimia, desordens convulsivas e na suspensão abrupta do álcool, benzodiazepínicos e outros sedativos devido a risco de precipitar crises convulsivas.

Doses crônicas acima de 450-500 mg por dia aumentam o risco de convulsões. Efeitos frequentes na superdosagem incluem taquicardia, hipertensão, sintomas gastrintestinais e agitação. Grandes ingestões podem resultar em crises convulsivas com ou sem prolongamento do complexo QRS. Em alguns casos esses efeitos demoram cerca de 10 horas para se manifestar, especialmente após ingestão de formulações de liberação prolongada.

O tratamento das convulsões é suportivo e inclui o uso criterioso de benzodiazepínicos, seguidos por barbitúricos. Se ocorrer prolongação do QRS, os pacientes devem receber bicarbonato de sódio.

Nas grandes ingestões de formulações de liberação prolongada, com apresentação precoce, o uso do carvão ativado em múltiplas doses deve ser considerado ou irrigação intestinal, pelo potencial risco de morte.

TRAZODONA

Essa droga pode gerar ações inibitórias fracas no transporte da serotonina, bem como é um antagonista do receptor 5-HT2. Bloqueia ainda os receptores α1-adrenérgicos e H1-histaminérgicos cerebrais, possivelmente contribuindo para sua tendência a causar priapismo e sedação, respectivamente. Seu principal metabólito, *m* chlorophenylpiperazine, é um agonista do receptor pós-sináptico da serotonina.

Em comparação com os antidepressivos tricíclicos, é relativamente livre de efeitos antimuscarínicos, mas possui atividade inibitória sobre os adrenorreceptores.

Toxicidade em crianças: ingestão de 200 mg em uma criança de seis anos foi assintomática. Adultos: toxicidade variável – 1 g causou bradicardia e hipotensão, 2 g causaram *torsades de pointes* e 4-5 g resultaram somente tonteira e ataxia em alguns casos.

Manifestações Clínicas

É comum haver depressão do SNC (letargia e sonolência), ataxia, náuseas, vômitos e midríase. Mais raramente nas superdosagens podem ser detectados coma (que pode ser prolongado), convulsões, bradicardia e BAV de 1° grau transitório, hipotensão, hiponatremia e síndrome serotoninérgica. Cardiotoxicidade grave (bradicardia sinusal, prolongamento de intervalo QTC, *torsades de pointes*, parada cardíaca), coma e falência renal seguida de morte após superdosagem significativa (4,5 g). Depressão respiratória é mais comum diante de outro depressor do SNC, mas falência respiratória já foi relatada com ingestões de 2,2 e 3,0 g de trazodona.

Tratamento

Descontaminação: indução de êmese não é recomendada, pelo risco potencial de depressão do SNC. Leve tonteira e letargia podem ser percebidas 30 minutos a 2 horas após a ingestão. Lavagem gástrica: o mais breve possível após a ingestão (preferencialmente deve ser realizada antes de 60 minutos da ingestão). Carvão ativado é mais eficaz se administrado na primeira hora após a ingestão. Em pacientes com risco de abrupta piora do nível de consciência ou convulsões, não administrar, devido a risco de aspiração. Avaliar a necessidade de proteção de via aérea superior (VAS). Não existem evidências para uso rotineiro de catárticos.

É indicado tratamento suportivo respiratório e cardiovascular. Monitorização eletrocardiográfica é recomendada devido a relato de cardiotoxicidade. Os sinais vitais devem também ser monitorizados, uma vez que pode haver hipotensão e bradicardia. Nos pacientes sintomáticos, monitorizar também a hidratação e eletrólitos.

Tratar hipotensão com volume (soro fisiológico) e, se necessário, aminas vasoativas podem ser usadas (dopamina e noraepinefrina). Nos casos com bradicardia sintomática, a atropina pode ser usada nas seguintes doses: adulto 0,5 a 1 mg IV a cada cinco minutos e em crianças 0,02 mg/kg IV repetidas a cada cinco minutos, não excedendo a dose de 1 mg por vez. Se houver convulsões, podem-se usar benzodiazepínicos e barbitúricos.

MIRTAZAPINA

É um composto tetracíclico, análogo estrutural da serotonina, com efeitos antagonistas potentes em vários tipos de receptores pós-sinápticos serotoninérgicos (inclusive os receptores 5-HT2A, 5-HT2C e 5-HT3), podendo causar hiporregulação gradativa dos receptores 5-HT2A. Limita, ainda, a eficácia dos heterorreceptores 5-HT2A dos neurônios noradrenérgicos, podendo ampliar a liberação das aminas e contribuir para os efeitos antidepressivos desse fármaco. É também antagonista potente dos receptores histamínicos H1 e causa efeito sedativo relativamente forte.

Por causa do seu efeito ansiolítico e propriedade sedativa, é particularmente útil no tratamento de pacientes depressivos com insônia.

É metabolizada no fígado primariamente por oxidação e demetilação, por várias das enzimas do complexo p450, incluindo 2D6, 1A2, 3A4, and 2C9. Possui meia-vida de 20-40 horas e 85% apresentam-se ligados às proteínas plasmáticas.

Possui perfil de dosagem incomum, com efeitos sedativos mais intensos em doses mais baixas.

Os efeitos adversos mais comuns são sedação, aumento do apetite, ganho de peso e boca seca; incomuns disfunção sexual, agranulocitose e neutropenia (reversível com a suspensão da medicação) e elevação leve das transaminases.

Os principais efeitos na superdosagem são alteração do estado mental e taquicardia. superdosagens maciças podem causar depressão respiratória e prolongamento do intervalo QTc.

VENLAFAXINA

É uma feniletilamina com estrutura distinta dos outros antidepressivos existentes. Inibe tanto a recaptação da serotonina quanto da norepinefrina. É também fraco inibidor da recaptação da dopamina. Não tem interação com os receptores histamínicos, muscarínicos ou adrenérgicos e tem perfil de efeitos colaterais mais benigno.

É metabolizada no fígado em "O-desmethylvenlafaxine", um metabólito ativo. Sua meia-vida é de aproximadamente 5-11 horas. Sua excreção é principalmente renal e alimentos não afetam sua absorção. Não se apresenta altamente ligada a proteínas plasmáticas e não possui interações medicamentosas clinicamente significativas, com exceção na coadministração com IMAOs. A venlafaxine possui mínima interação com citocromo P450.

A dose terapêutica usual situa-se entre 75 e 375 mg/dia, dividida em três doses diárias ou dose única nas formulações de liberação prolongada.

Os efeitos adversos mais comuns são náusea, sonolência, xerostomia, tontura, insônia, constipação e nervosismo. Pode também induzir sudorese em alguns pacientes. Aumenta, ainda, o risco de sangramento gastrintestinal, como os IRSS.

Venlafaxina pode causar elevação da pressão arterial, dose-dependente, que na maioria dos pacientes é reduzida com doses terapêuticas (aumento de aproximadamente 1-2 mmHg), mas pode ser significativa em alguns pacientes. Por isso, recomenda-se a monitorização da pressão arterial durante o tratamento.

A maioria dos pacientes intoxicados por venlafaxina manifesta sintomas leves, mas intoxicações graves acontecem, sendo as manifestações mais comuns depressão do SNC, toxicidade serotoninérgica, convulsões ou anormalidades na condução cardíaca. Doses mais altas ou iguais a 900 mg usualmente causam toxicidade moderada a grave.

A intoxicação por venlafaxina parece ser mais grave do que a intoxicação por IRSS. Estudo no Reino Unido analisou o número de mortes por milhão, o índice de toxicidade fatal da venlafaxina foi significativamente mais alto do que dos IRSS e similar ao dos antidepressivos tricíclicos nortriptilina e clomipramina. Outro estudo na Austrália com pacientes que ingeriram deliberadamente superdosagem de venlafaxina ressaltou maior incidência de convulsões do que com os antidepressivos tricíclicos, embora menos incidência de coma. Todos os pacientes que apresentaram convulsões ingeriram 900 mg ou mais.

Pacientes com superdosagem aguda por venlafaxina podem apresentar náusea, vômitos, tonteira, taquicardia, depressão do SNC, hipotensão, hipertermia, elevação das enzimas hepáticas e convulsões. Efeitos clínicos da inibição dos canais de sódio são raramente aparentes. Entretanto, prolongamento do QRS e taquicardia ventricular podem ser fatais.

Não existe antídoto específico e o manejo é suportivo, com tratamento imediato dos sintomas. O carvão ativado pode ser administrado para prevenir absorção da droga. Monitorização cardíaca e dos sinais vitais é indicada. Convulsões são tratadas com benzodiazepínicos e/ou barbitúricos. Diurese forçada, hemodiálise, exsanguineotransfusão ou hemoperfusão não apresentam benefícios na remoção da venlafaxina, por causa do seu grande volume de distribuição.

DESVENLAFAXINA

É o principal metabólito ativo da venlafaxina e seu perfil de efeitos colaterais é similar. É metabolizada no fígado por conjugação direta e em mais baixo grau pelo CYP3A4, por isso a

inibição do CYP2D6, responsável pelo metabolismo da venlafaxina, não afeta a concentração plasmática da desvenlafaxina.

A dose usual é única, de 50-100 mg/dia, e aumentos não demonstraram mais eficácia.

Verifica-se mais alta incidência da síndrome de descontinuação após cessar o uso da desvenlafaxina do que com os outros IRSS e IRNS, devido à sua meia-vida mais curta. Tipicamente a síndrome de descontinuação começa dentro de cinco dias após cessar o uso da medicação e pode durar até três semanas.

Os sintomas dessa síndrome incluem tonteira, náusea, cefaleia, irritabilidade, insônia, ansiedade, fadiga, diarreia, sonhos vívidos, hiperidrose e parestesias.

Seu tratamento baseia-se em cuidados suportivos e reintrodução da droga suspensa ou outro IRSS, se houver contraindicação ao reinício da mesma droga.

DULOXETINA

Como a venlafaxina, é um inibidor da recaptação tanto de serotonina quanto de norepinefrina.

Alimentos retardam a absorção da duloxetina. Seu metabolismo é hepático, com formação de numerosos metabólitos, sendo que a maioria dessas vias metabólicas envolve a oxidação do seu anel naftil. Apresenta meia-vida de aproximadamente 12 horas e alta ligação às proteínas plasmáticas. Seu uso é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática. Seus metabólitos são excretados na urina, sendo seu uso não recomendado em pacientes com doença renal terminal. É um inibidor moderado do CYP2D6.

Não existe evidência de benefício com doses maiores que 40-120 mg dia (em dose única ou dividido em 2 tomadas.

Efeitos colaterais comuns incluem náusea, sonolência, insônia, boca seca e tonteira. Outros efeitos são diarreia, vômitos, constipação, sudorese e distúrbios sexuais.

Elevação da pressão sanguínea e da frequência cardíaca, bem como taquicardia sintomática, também foi referida com a duloxetina.

O tratamento é semelhante ao utilizado na intoxicação por venlafaxina.

REFERÊNCIAS

1. Aberg-Wistedt A, Agren H, Ekselius L, Bengtsson F, Akerblad AC. Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. J Clin Psychopharmacol. 2000 Dec;20(6):645-52.
2. Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in *overdose*. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 15:42-8.
3. Blythe D, Hackett L. "Cardiovascular und neurological toxicity of venlafaxine". 1999. Hum Exp Toxicol 18 (5): 309-13. Disponível em: <doi: 10.1191/096032799678840165>. Acesso em: 10 de Julho de 2010.
4. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005 Mar 17;352(11):1112-20.
5. Buckley NA, McManus PR. Fatal toxicity of serotoninergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. BMJ. 2002 Dec 7;325(7376):1332-3.
6. Burns M. *Decontamination of poisoned adults and Enhanced elimination of poisons*. 2011. UpToDate.
7. Burns M. *General approach to drug poisoning in adults*. 2006. UpToDate.
8. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle – Urgências e Emergências 2012/13, 2012, Parte I- Cap 3, 26:43, Artes Médicas Ltda.
9. Charles RC, Robert ES. R. C. Modern Phamacology with Clinical Applications. 6 ed. [S.l.], 2003, Cap. 33, Lippincott Williams & Wilkins.
10. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. Qjm. 2003 Sep;96(9):635-42.
11. Ellenhorn M, Schonwald S, Ordog G.; Wasserberger J. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Ellenhorn's Medical Toxicology, 2. ed., 1997, Baltimore, Williams & Wilkins.
12. FDA. Drug Safety Communication: Updated information about the drug interaction between linezolid (Zyvox) and serotonergic psychiatric medications. 2011. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276251.htm>. Acesso em: 21 de Novembro de 2011.
13. FDA. FDA Approves Emsam (Selegiline) as First Drug Patch for Depression. 2006. Disponível em:<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108607.htm>. Acesso em: 01 Novembro 2011.

14. Foye WO, Lemke TL, Willians DA. Principles of medicinal chemistry. 6.ed, 2008, p.1377, Baltimore, Williams & Wilkins.

15. Ganetsky M. ISRS poisoning. 2010. UpToDate.

16. Goodman LS, Gilman A. As bases Farmacológicas da Terapêutica. 11. ed., 2006, Rio de Janeiro, Editora McGrawl Hill.

17. Goodnick PJ, Goldstein BJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders--I. Basic pharmacology. J Psychopharmacol. 1998;12(3 Suppl B):S5-20.

18. Henretig MF. Lead, Goldfrank's Toxicology Emergencies, 8. ed., 2006, cap. 69, McGraw-Hill.

19. Hirsch M, Birnbaum RJ. Antidepressant medication in adults: SSRIs and SNRIs. UpToDate, last literature review version, January 2010,18.1.

20. Hirsch M, Birnbaum RJ. Antidepressant medication in adults: MAO inhibitors and others. 2010. UpToDate.

21. Hirsch M, Birnbaum RJ. Antidepressant medication in adults: *SSRIs and SNRIs*, 2010. UpToDate.

22. Hirsch M, Birnbaum RJ. Antidepressant medication in adults: Switching and discontinuing medication, 2011. UpToDate.

23. Ives NJ, S towe RL, Marro J. *et al.* Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. 2004. Disponível em: < doi:10.1136/bmj.38184.606169>. Acesso em: 01 Novembro 2011.

24. Karasu TB, Gelenberg A, Meriam A, Wang P. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder*, 2 ed., 2000. American Psychiatric Association. Disponível em: <doi:10.1176/appi.books.9780890423363.48690>. Acesso em: 22 de Outubro de 1998.

25. Katzung B. Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books, 9. Ed, 2004, p. 453, McGraw Hill Publisher.

26. Kincaid RL, McMullin MM, Crookham SB, Rieders F. Report of a fluoxetine fatality. J Anal Toxicol. 1990 Sep-Oct;14(5):327-9.

27. Klaassen CD. The basic science of poisons. Casarett and Doull's toxicology, 7. ed., 2008, USA, McGraw-Hill Companies.

28. Koda-Kimble MA, Young AL, Kradjan WA, Guglielmo BJ, Alldredge BK. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs.* [S.I], 2004, Lippincott Williams & Wilkins.

29. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper: Single-dose activated charcoal. Clin Toxicol (Phila). 2005;43(2):61-87.

30. Kroenke K, West SL, Swindle R, *et al.* Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial. Jama. 2001 Dec 19;286(23):2947-55.

31. Leikin JB, Palouckek FP. *"Moclobemide". Poisoning and toxicology handbook.* 4 ed. [S.I]: Informa Health Care, 2007. p. 1331.

32. Liebowitz MR, Yeung PP, Entsuah R. *"A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in adult outpatients with major depressive disorder".* 2007. J Clin Psychiatry 68 (11): 1663–72. Disponível em: <doi:10.4088/JCP.v68n1105>. Acesso em: 01 de Novembro de 2011.

33. Linden CH, Rumack BH, Strehlke C. Monoamine oxidase inhibitor *overdose.* Ann Emerg Med. 1984 Dec;13(12):1137-44.

34. López-Muñoz F. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. 2009. Current pharmaceutical design; 15 (14): 1563–86. Disponível em: <doi:10.2174/138161209788168001>. Acesso em: 01 Novembro 2011. 8

35. Maes M.; Meltezer H. *The serotonin hypothesis of major depression.* In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, 1995, p. 933, KD Bloom FE, Editor. NY: Raven Press.

36. Medwatch. Safety summary. 2005. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#Paxil2>. Acesso em: 3 de Outubro de 2005.

37. Moreno RA, Moreno DH, Soares MB. Psicofarmacologia de antidepressivos. Revista Brasileira de Psiquiatria, 1999, vol 21, São Paulo.

38. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, *et al.* Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. The American journal of psychiatry. 2000 Sep;157(9):1423-8.

39. Portal da Farmácia. 2011, Brasilia,. Disponível em: <http://189.28.128.37/portalfarmacia/login.jsf>. Acesso em: 01 Novembro. 2011.

40. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. Clin Pharmacokinet. 1997;32 Suppl 1:1-21.

41. Rohrig TP, Prouty RW. Fluoxetine *overdose*: a case report. J Anal Toxicol. 1989 Sep-Oct;13(5):305-7.

42. Sarko J. Antidepressants, old and new. A review of their adverse effects and toxicity in *overdose.* Emerg Med Clin North Am. 2000 Nov;18(4):637-54.

43. Septien-Velez L, Pitrosky B, Padmanabhan SK, Germain JM, Toourian KA. "*A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder*". 2007. Int Clin Psychopharmacol 22 (6): 338–47. Disponível em: <doi:10.1097/YIC.0b013e3281e2c84b>. Acesso em: 01 de Outubro de 2011.

44. Stevens DL. Duloxetine-associated tachycardia. Ann Pharmacother. 2008 Oct;42(10):1511-3.

45. White I, Dawson A, Buckley N. "*Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants*", 2003. QJM 96 (5): 369–74. Disponível em: <doi:10.1093/qjmed/hcg062. PMID 12702786>. Acesso em: 21 de Novembro de 2011.

Antidepressivos Tricíclicos 10

Adebal de Andrade Filho
Leidiane Miranda Sacramento

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) foram sintetizados no final da década de 40 e seu uso no tratamento da depressão teve início a partir dos anos 50. Durante muito tempo foram drogas largamente usadas como primeira escolha no tratamento de depressão. No entanto, nos últimos anos, com o surgimento de novos antidepressivos mais seguros, esses medicamentos vêm sendo menos utilizados para esse fim. Além do tratamento da depressão são utilizados no tratamento de dores crônicas, na profilaxia da enxaqueca, na abstinência de cocaína, na enurese em crianças. Recomenda-se cuidado especial na prescrição e armazenamento dos ADTs no caso de pacientes com risco aumentado de suicídio. Contudo, ainda continuam sendo agentes frequentemente causadores de intoxicação grave no país.

A intoxicação por antidepressivos tricíclicos é frequente e potencialmente grave. Em 2009 figurou entre as cinco primeiras causas de intoxicação associadas a óbito nos EUA, muito relacionada à tentativa de autoextermínio.

Os antidepressivos tricíclicos são disponíveis para administração por via oral em concentrações variadas. Os mais comumente utilizados no Brasil são: imipramina (Imipra®, Tofranil®), amitriptilina (Tryptanol®, Limbitrol®), nortriptilina (Pamelor®) e clomipramina (Anafranil®).

FARMACOLOGIA

Os antidepressivos tricíclicos são bem absorvidos pelo trato digestivo. As concentrações séricas atingem o pico duas a oito horas após a ingestão, podendo chegar a mais de 12 horas nos casos de superdosagem. São substâncias lipofílicas e a distribuição tecidual é ampla (volume de distribuição = 10 a 50 L/kg) e rápida. Apenas 1 a 2% da droga encontra-se na corrente sanguínea, ligando-se fortemente a proteínas plasmáticas. O metabolismo é hepático, com baixa taxa de recirculação entero-hepática. Menos de 5% são excretados por via renal. A meia-vida varia de acordo com o composto, podendo ser de 18 horas para imipramina, chegando a 80 horas para protriptilina.

Os antidepressivos tricíclicos podem ser classificados em dois grupos: primeira geração (imipramina, amitriptilina e nortriptilina) e de segunda geração (maprotilina e amoxapina). Os de primeira geração têm mais toxicidade e ainda são os mais comumente prescritos e usados em nosso meio.

A toxicidade dos ADTs pode ser explicada pelos seguintes mecanismos:

- estímulo da liberação e inibição da recaptação de neurotransmissores (noradrenalina, dopamina e serotonina), levando ao aumento da concentração dessas substâncias nas sinapses;

- antagonismo competitivo aos receptores muscarínicos, alfa-adrenérgicos, serotoninérgicos e da histamina;
- na superdosagem desses medicamentos, ocorre estabilização de membrana, levando à demora da despolarização e retardo na condução cardíaca. Esse efeito pode provocar arritmias cardíacas graves. A causa da estabilização de membranas está relacionada à inibição dos canais de sódio. A acidose metabólica ou respiratória pode aumentar a toxicidade desses agentes, pois contribui para a inibição dos canais rápidos de sódio.

A ingestão de doses acima de 20 mg/kg é considerada potencialmente letal, mas o quadro clínico não depende unicamente da dose ingerida, sendo também importantes a idade do paciente, o uso concomitante de outras drogas e, principalmente, a existência de doença cardíaca prévia. (Quadro 10.1).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A intoxicação por ADT leva à grande variedade de sinais e sintomas, envolvendo principalmente o aparelho cardiovascular e o sistema nervoso central (SNC). A cardiotoxicidade é responsável pelo elevado número de eventos fatais.

A taquicardia sinusal é achado frequente, mesmo com a ingestão de reduzido número de comprimidos. O número de comprimidos ingeridos não é indicador de gravidade da intoxicação.

O chamado efeito quinidina-símile é caracterizado pelo retardo na condução do estímulo elétrico no músculo cardíaco. Observa-se aumento do intervalo PR e QT e alargamento do QRS. Um QRS com duração superior a 0,12 segundos está relacionado à intoxicação mais grave.

A taquicardia ventricular é frequente nos casos muito graves e a fibrilação ventricular é, usualmente, o evento fatal.

A bradicardia também está associada a mau prognóstico e o bloqueio átrio-ventricular é achado frequente, principalmente de 1° e 2° graus, podendo chegar a bloqueio átrio-ventricular total.

Na fase inicial da intoxicação, observa-se, geralmente, aumento da pressão arterial (transitória), que dá lugar à hipotensão/choque secundários ao bloqueio alfa-adrenérgico e dos canais de cálcio, além do efeito inotrópico negativo. Nos pacientes com algum tipo de comprometimento cardíaco prévio, o quadro costuma ser mais grave.

O padrão respiratório não sofre alterações quando o medicamento é usado em dose terapêutica. Nos casos de superdosagem, ocorre depressão respiratória, principalmente se existe associação com outras drogas depressoras (benzodiazepínicos, fenobarbital e álcool).

Em relação ao SNC, verifica-se, na fase inicial, euforia, agitação psicomotora e delírios. Posteriormente, o paciente pode evoluir para coma profundo, principalmente se houver associação com outras drogas depressoras do SNC. Os pacientes com pontuação abaixo de oito na escala de coma de Glasgow têm pior prognóstico e deve ser investigada a possibilidade de ingestão de drogas potencializadoras, como os barbitúricos, os benzodiazepínicos e o álcool. São comuns os tremores de extremidades, mesmo nos casos de intoxicação leve.

As convulsões generalizadas podem ocorrer subitamente, sem pródromos, nos casos de ingestão maciça de antidepressivos tricíclicos. O alargamento de QRS está relacionado à alta incidência de convulsões.

Quadro 10.1 Gradação dos efeitos dos antidepressivos tricíclicos mais usados no Brasil, sobre os receptores específicos

Composto	ANTI-ACH	ANTI-H1	ALFA-BLOQUEIO	ANTI-5HT	ANTI-DA
Amitriptilina	++++	+++	++++	++	+
Imipramina	+++	+	+	+	+
Nortriptilina	++	++	++	+	+

A ação anticolinérgica dos antidepressivos tricíclicos diminui o peristaltismo, levando ao retardo do esvaziamento gástrico e, consequentemente, ao atraso na absorção da droga. Pode também cursar com íleo e distensão abdominal.

O paciente intoxicado pode apresentar outros sinais, como nistagmo, midríase, hipertermia, pele seca e retenção urinária.

A morte súbita pode ocorrer raramente, vários dias após a aparente recuperação do quadro agudo de intoxicação.

Outros efeitos adversos incluem oftalmoplegia e pancreatite aguda.

O paciente gravemente intoxicado por antidepressivo tricíclico pode apresentar as seguintes complicações:

- edema pulmonar agudo;
- pneumonia de aspiração, no caso de estar associado à depressão do sistema nervoso central, devido ao alto risco de aspiração do conteúdo gástrico;
- rabdomiólise, nas convulsões subentrantes;
- síndrome neuroléptica maligna e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, parecem estar associadas a casos graves de intoxicação pelos ADTs.

NOVOS ANTIDEPRESSIVOS (NÃO TRICÍCLICOS)

Atualmente estão disponíveis antidepressivos de outros grupos farmacológicos, que gradativamente têm ganhado espaço no mercado. Essas drogas têm menos efeitos colaterais e/ou tóxicos em relação às drogas mais antigas. Os mais comuns são os inibidores da recaptação de serotonina (fluoxetina, paroxetina e sertralina). Essas drogas, em sua maioria, possuem alto índice terapêutico, o que torna o seu uso um pouco mais seguro. Também possuem grande volume de distribuição e a maioria sofre metabolização hepática. O buproprion (Zyban®) tem sido muito usado por pacientes que desejam parar de fumar. A ingestão de doses moderadas dessa droga, em especial, pode produzir convulsões generalizadas. Os casos de intoxicação por esses compostos são mais benignos e serão abordados em capítulo específico.

EXAMES COMPLEMENTARES

A dosagem sérica de antidepressivos tricíclicos pode ser obtida rapidamente, sendo bastante útil na confirmação diagnóstica. O nível sérico terapêutico varia de 50 a 300 ng/mL, dependendo do ADT ingerido. Níveis séricos superiores a 800 ng/mL parecem estar relacionados a casos graves de intoxicação. No entanto, não existe correlação fiel entre concentração sérica da droga e o grau de toxicidade, não devendo, portanto, ser utilizada como único parâmetro na avaliação e acompanhamento do paciente. Dosagens séricas seriadas não são indicadas e por isso, não devem ser usadas como parâmetros para alta hospitalar. Além disso, existem substâncias que exibem semelhança estrutural (como, p.ex., carbamazepina, difenidramina, tioridazina e ciproeptadina) e que podem produzir resultados falso-positivos.

Outros exames complementares devem ser solicitados de acordo com o quadro clínico apresentado pelo paciente. Nos casos graves deve-se solicitar: gasometria arterial, ionograma (principalmente nos casos onde esteja sendo feita alcalinização do sangue – risco de alcalemia e hipocalemia), creatinofosfoquinase e urinálise (úteis para acompanhamento de lesão muscular causada pelas convulsões).

A radiografia de tórax é importante para avaliação da área cardíaca, edema pulmonar e confirmação de aspiração de conteúdo gástrico (pneumonite/ pneumonia).

O eletrocardiograma deve ser feito, no momento da admissão, em todos os pacientes, para diagnóstico de arritmias já instaladas ou como parâmetro em caso de evolução desfavorável. As alterações mais comumente encontradas são: taquicardia sinusal, alargamento de QRS, prolongamento do intervalo QT e do intervalo PR, bloqueio átrio-ventricular, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. O alargamento do QRS (> 0,12 segundos) apresenta boa correlação com o grau de toxicidade, sendo bom parâmetro para avaliação e prognóstico do paciente. O QRS > 0,16 segundos parece estar relacionado a alto risco de convulsões e cardiotoxicidade (arritmias e hipotensão).

TRATAMENTO

No tratamento inicial do paciente, devem ser priorizadas medidas suportivas:

- manter a permeabilidade das vias aéreas. Deve-se fornecer oxigênio suplementar (se saturação de hemoglobina < 94%) e/ou intubar o paciente nos casos de insuficiência respiratória e/ou coma profundo (escala de coma de Glasgow < 8), devido ao risco de aspiração pulmonar;
- obter acesso venoso adequado. Deve-se canular veia periférica com jelco calibroso, preferencialmente em membro superior;
- administrar solução glicosada hipertônica e tiamina, por via intravenosa, nos pacientes inconscientes, sem causa conhecida, após confirmada hipoglicemia.

Após a estabilização do paciente, deve-se iniciar o tratamento específico. A prevenção da absorção da droga presente no trato digestivo é o primeiro passo. A lavagem gástrica pode ser feita até duas horas após a ingestão. Mesmo considerando o retardo do esvaziamento gástrico na intoxicação por antidepressivos tricíclicos, medidas de esvaziamento gástrico têm pouco benefício após duas horas da ingestão.

A indução de vômitos deve ser evitada devido à possibilidade de depressão do sensório e/ou convulsões, podendo levar à aspiração do conteúdo gástrico.

O carvão ativado (CA) deve ser dado por via oral ou por sonda nasogástrica na dose de 50 g inicialmente e 25 g com intervalo de quatro horas por período máximo de 24 horas. Alguns autores têm advogado que o carvão seja usado por tempo mais curto ainda, já que o percentual de recirculação entero-hepatica é baixo. O CA não deve ser administrado naqueles pacientes que evoluam com íleo e/ou distensão gástrica.

No tratamento das convulsões podem ser utilizados os seguintes medicamentos: diazepam (altas doses podem ser necessárias) ou barbitúricos (fenobarbital, 15 a 20 mg/kg ou tiopental 3 a 5 mg/kg). Deve ser evitado o uso de fenitoína. Nos casos refratários, pode ser necessária, além da sedação, a curarização do paciente.

O principal agente no tratamento das arritmias cardíacas é o bicarbonato de sódio. O aumento do pH sanguíneo e da concentração sérica do sódio reverte o bloqueio dos canais de sódio. Além disso, parece que o aumento do pH sanguíneo diminui a concentração de droga livre no sangue. O bicarbonato de sódio está indicado nos pacientes com hipotensão refratária à expansão de volume, naqueles com arritmias cardíacas e nos que apresentarem alargamento do QRS (> 0,12 segundos). Devem ser administrados 1 a 2 mEq de bicarbonato de sódio, por via intravenosa, em 20 a 30 minutos e manter infusão contínua, na velocidade e concentração necessárias para a manutenção do pH sanguíneo entre 7,45 e 7,55 até normalização do QRS, melhora da hipotensão e fim das arritmias. (Figura 10.1).

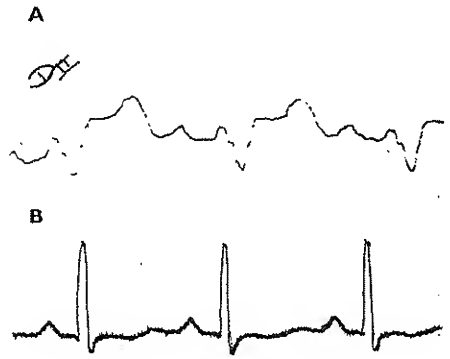


Figura 10.1 Alargamento do QRS secundário a intoxicação por imipramina (A). Normalização do QRS após alcalinização sanguínea (B).

Há alguns riscos na administração do bicarbonato de sódio: alcalose, hipocalemia, acidose paradoxal no SNC e hiperosmolaridade. A hiperventilação pode ser utilizada como terapia coadjuvante para se elevar o pH sanguíneo. A alcalose acentuada pode precipitar arritmias ventriculares e convulsões. A monitorização deve ser feita com gasometria, que neste caso pode ser a venosa, já que o pH venoso guarda correlação com o pH arterial.

A lidocaína pode ser usada na arritmia ventricular refratária ao bicarbonato de sódio.

A hipotensão arterial refratária à infusão de volume e ao bicarbonato de sódio pode ser tratada com noradrenalina, pois é secundária ao bloqueio alfa-adrenérgico. A eficácia da dopamina

está comprometida pela depleção de catecolaminas que ocorre nesses casos.

OS ADTs ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas e por isto os métodos dialíticos não são eficazes no tratamento da intoxicação por antidepressivos tricíclicos.

Os fragmentos de anticorpo Fab antitricíclicos estão sendo utilizados em estudos clínicos. Doses desses anticorpos capazes de se ligarem a 10 a 30% da droga parecem ser suficientes para reverter rapidamente o alargamento do QRS e a hipotensão. Ainda não estão disponíveis na prática dos serviços de urgência e emergência.

Estudos sugerem que emulsão lipídica (por exemplo, intralipid 20% 1,5 mL/kg durante uma hora) pode ser uma terapia particularmente promissora para caso de intoxicações graves refratárias a outras medidas.

A emulsão lipídica pode reduzir a toxicidade a partir da criação de um compartimento intravascular de lipídios em que drogas lipossolúveis se ligariam. Entretanto, estudo demonstrou que os níveis sanguíneos de ADT não foram alterados significativamente. Como efeito colateral, pode-se ter aumento do metabolismo ácido pelo aumento de ácidos graxos, além de interferência em exames laboratoriais e hipertrigliciremia.

Algumas drogas devem ser evitadas no tratamento da intoxicação por antidepressivos tricíclicos, entre elas destacam-se:

- xarope de ipeca ou outra sustância indutora de vômitos, devido ao risco de aspiração durante episódio de convulsão ou diminuição do nível de consciência;
- agonistas colinérgicos, como a fisostigmina, devido ao risco de precipitar convulsões, bradiarritmias graves ou assistolia;
- flumazenil, pelo risco de precipitar convulsões nos pacientes que ingeriram benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos concomitantemente;
- antiarrítmicos da classe IA e IC, beta-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e anti-hipertensivos não tituláveis.

PROGNÓSTICO

As primeiras 24 horas são decisivas para o paciente intoxicado por antidepressivos tricíclicos. Se não há intercorrências nesse período, a evolução será favorável, na maioria dos casos. Os casos leves não necessitam de internação hospitalar, enquanto os casos moderados e graves deverão ser tratados no hospital, de preferência em unidade de tratamento intensivo, até a estabilização do quadro. Após 12 horas sem sinais ou sintomas de toxicidade, o paciente pode receber alta hospitalar.

A avaliação psiquiátrica e o acompanhamento dos pacientes com história de tentativa de autoextermínio são essenciais, na tentativa de evitar a recorrência dos casos. (Figura 10.2).

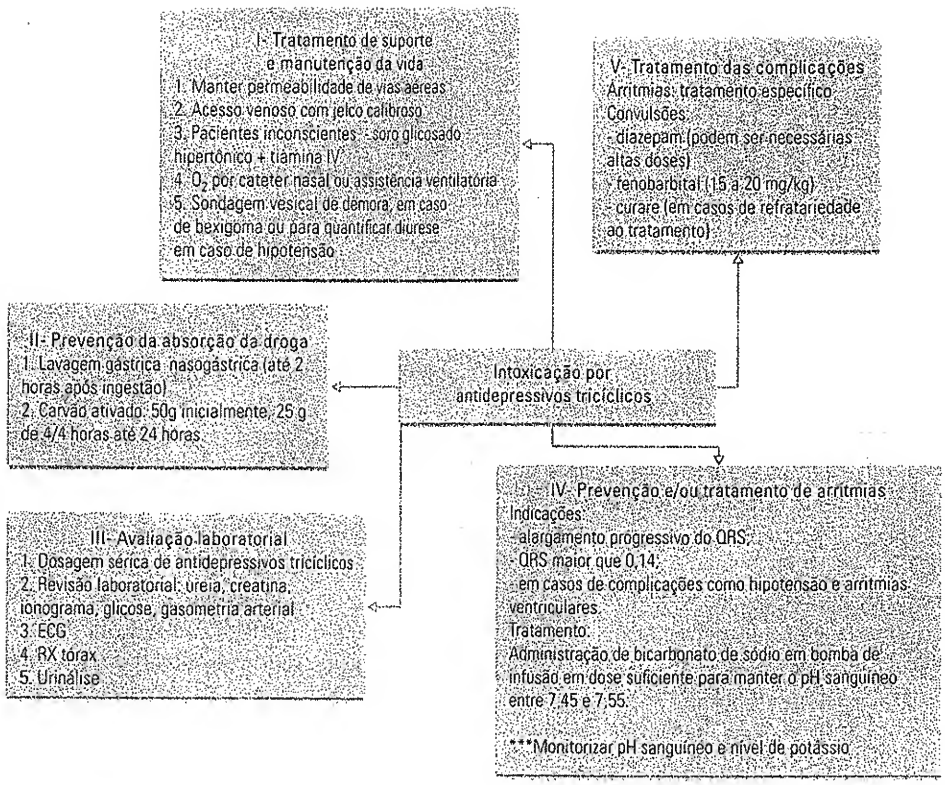


Figura 10.2 Abordagem do paciente com suspeita de intoxicação por antidepressivos tricíclicos.

REFERÊNCIAS

1. Aaron CK, Katiyar A. Intoxicação por antidepressivos. In Irwin RS, Rippe JM. Terapia Intensiva. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010:1273-80.
2. Aaron, CK, Brush, DE. Tricyclic and other cyclic antidepressants. In Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug *overdose*, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 537-48.
3. Baldessarini RJ. Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders. In Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996:431-59.
4. Benowitz NL. Tricyclic Antidepressants. In Olson KR. Poisoning & Drug *Overdose*. Stanford:Appleton & Lange, 1999:310-12.
5. Buckley NA, O'Connell DL, Whyte IM, Dawson AH. Interrater agreement in the measurement of QRS interval in tricyclic antidepressant *overdose*: implications for monitoring and research. Ann Emerg Med. 1996 Nov;28(5):515-9.
6. Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from *overdose* of antidepressants. BMJ. 1995 Jan 28;310(6974):221-4.
7. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, *et al*. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S829-61.
8. Hulten BA, Adams R, Askenasi R, *et al*. Predicting severity of tricyclic antidepressant *overdose*. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1992;30(2):161-70.
9. James LP, Kearns GL. Cyclic antidepressant toxicity in children and adolescents. J Clin Pharmacol. 1995 Apr;35(4):343-50.
10. Knudsen K, Abrahamsson J. Epinephrine and sodium bicarbonate independently and additively increase survival in experimental amitriptyline poisoning. Crit Care Med. 1997 Apr;25(4):669-74.
11. Liebelt EL, Francis PD, Woolf AD. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures

and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. Ann Emerg Med. 1995 Aug;26(2):195-201.

12. Liebelt EL, Ulrich A, Francis PD, Woolf A. Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant *overdoses*. Crit Care Med. 1997 Oct;25(10):1721-6.

13. Liebelt EL. Ciclic antidepressants. In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2011: 1049-59.

14. Markmam, JD, Wax PM. Tricyclic Antidepressants. In Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1998:829-836.

15. Body R, Bartram T, Azam F, Mackway-Jones K. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the management of tricyclic antidepressant *overdose*. Emerg Med J. 2011 Apr;28(4):347-68.

16. Engels PT, Davidow JS. Intravenous fat emulsion to reverse haemodynamic instability from intentional amitriptyline *overdose*. Resuscitation. 2010 Aug;81(8):1037-9.

17. Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: the role of gut decontamination, extracorporeal procedures and fab antibody fragments. Toxicol Rev. 2005;24(3):187-94.

18. Liebelt EL. An update on antidepressant toxicity: an evolution of unique toxicities to master. Clin Ped Emerg Med 9:24-34 C 2008.

19. Zemrak WR, Kenna GA. Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation. Am J Health Syst Pharm. 2008 Jun 1;65(11):1029-38.

20. Olgun H, Yildirim ZK, Karacan M, Ceviz N. Clinical, electrocardiographic, and laboratory findings in children with amitriptyline intoxication. Pediatr Emerg Care. 2009 Mar;25(3):170-3.

21. Eyer F, Stenzel J, Schuster T, *et al*. Risk assessment of severe tricyclic antidepressant *overdose*. Hum Exp Toxicol. 2009 Aug;28(8):511-9.

22. Agrawal P, Nadel ES, Brown DF. Tricyclic antidepressant *overdose*. J Emerg Med. 2008 Apr;34(3):321-5.

23. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, *et al*. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2007;45(3):203-33.

Anti-hipertensivos e outras Drogas Cardioativas 11

David Albanez Campos
Alberto Sissao Sato

No Brasil os medicamentos são os maiores causadores de notificações por intoxicações exógenas. Apesar do baixo número de casos, provavelmente por subnotificação, as drogas de uso rotineiro e fácil acesso pelo SUS são as maiores fontes de abuso ou uso inadequado.

Com o envelhecimento populacional, o número de portadores de cardiopatias e de hipertensos vem aumentando, tornando o contato do homem cada vez mais constante com drogas formuladas para essas doenças. O uso errado, a tentativa de autoextermínio e os acidentes com crianças são problemas frequentes em serviços de urgência em todo o país. Por esse motivo serão citadas as drogas que mais provocaram intoxicações, segundo estatísticas dos centros de toxicologia do país.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

Aumentos na concentração plasmática da angiotensina II (AII) provoca elevação aguda da pressão arterial a partir do aumento da resistência periférica total. Devido a essa ação, a inibição da AII tem sido alvo terapêutico no tratamento da hipertensão essencial, da insuficiência cardíaca, do infarto agudo do miocárdio e da nefropatia diabética, seja pela inibição da formação da AII ou pelo antagonismo no receptor no qual atua.

A renina, descoberta em 1989 por Tiegerstedt e Bergman, atua no angiotensinogênio, um substrato produzido principalmente no fígado, levando à formação do angiotensinogênio I. Essa última substância sofre ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), resultando na angiotensina II.

Os inibidores da ECA são os anti-hipertensivos mais prescritos no mundo e atuam diminuindo a produção da AII e são classificados em três grupos: a) os que contêm um grupo sulfidrila, que se relacionam com o captopril; b) os que contêm dicarboxila e se relacionam com enalapril; c) e aqueles que possuem fósforo e têm como representante principal o fosinopril.

Os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) bloqueiam de maneira efetiva e seletiva, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, os efeitos biológicos da AII, entre eles a contração do músculo liso vascular, as respostas pressóricas rápidas e lentas, a liberação de vasopressina, a secreção de aldosterona e de catecolaminas.

CAPTOPRIL

Foi o primeiro inibidor da ECA a ser comercializado. Quando administrado por via oral possui absorção de 75%, as concentrações plasmáticas são alcançadas em 1 hora (por esse motivo a lavagem

gástrica após decorrido este tempo da ingestão se torna sem utilidade), possui meia-vida de duas horas e eliminação predominantemente renal. A alimentação diminui sua biodisponibilidade em 25 a 30%.

ENALAPRIL

O maleato de enalapril foi o segundo inibidor da ECA aprovado nos EUA, possui rápida absorção por via oral com biodisponibilidade de 60% e é um pró-farmaco que é hidrolisado pelo fígado, produzindo o enalaprilate.

O enalaprilate, diferente do enalapril, que possui meia-vida de 1,3 hora, possui meia-vida de aproximadamente 11 horas e quase todo fármaco é eliminado pelo rim.

BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (BRA)

LOSARTANA

Os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) têm, desde a década de 70, tentativas de serem sintetizados, contudo, somente em 1995 o losartana foi aprovado pela FDA para uso nos EUA.

O losartana, ao ser ingerido por via oral, tem 14% de seu total convertido no ácido 5-carboxílico (EXP 3174), seu metabólito ativo, o qual é mais potente do que seu substrato inicial.

Ambos são metabolizados através da via renal e hepática (CYP2C9 e CYP3A4) e têm seus níveis plasmáticos máximos atingidos em 1 e 3 horas após administração oral, respectivamente.

A depuração plasmática do losartana e do EXP 3174 é afetada apenas pela insuficiência hepática, mas não pela renal, e têm suas meias-vidas atingidas em 2,5 e de seis a nove horas, respectivamente.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apesar do potencial de causar hipotensão grave, esse quadro associado aos inibidores da ECA é pouco comum. Muitos pacientes se apresentam assintomáticos e, quando sintomáticos, a hipotensão se mostra moderada. Essa sintomatologia pode ocorrer tanto em dose terapêutica como na ingestão maciça e especialmente nos pacientes com atividade de renina plasmática elevada e/ou naqueles em diureticoterapia.

A hipotensão decorrente da intoxicação pelos BRAs são as manifestações mais frequentes. Os casos de hipotensão grave se associam a fraqueza generalizada, síncope, confusão mental e bradicardia.

Tosse seca é considerada um efeito adverso comumente relatado com ambas as medicações, devido ao acúmulo de bradicinina, substância P e prostaglandinas nos pulmões. Sua incidência varia de 5 a 20% e não está relacionada à dose, sendo mais comum em mulheres. Há baixa incidência desses sintomas com o uso dos BRAs.

A hipercalemia ocorre em 3,3% dos casos, sendo mais comum nos usuários dos inibidores da ECA, podendo ser pior naqueles portadores de insuficiência renal.

O angioedema ocorre em 0,5 a 1% dos pacientes e surge como edema na região nasal, orofaringeana, glote, lábios e língua, devido ao extravasamento de líquido para o interstício, após a perda da integridade vascular e pode cursar com obstrução da via aérea, levando o paciente à insuficiência respiratória. Outras manifestações, como prurido e urticária, podem acontecer. O angioedema não é dose-dependente e geralmente é detectado na primeira semana de uso. Seu surgimento se relaciona ao acúmulo de bradicinina, à indução de autoanticorpos teciduais específicos e à liberação de mastócitos teciduais.

Outras manifestações relatadas são exantema, proteinúria, disgeusia, neutropenia, glicosúria, hepatotoxicidade e insuficiência renal, mais comum nos pacientes com estenose bilateral da artéria renal.

TRATAMENTO

O tratamento inicial baseia-se no suporte cardiorrespiratório imediato, com proteção de vias aéreas e correção da hipotensão, com reposição de fluidos, contudo, a maioria dos pacientes se apresenta assintomático à admissão. Nos casos de ingestão maciça com hipotensão significativa, recomenda-se que o paciente tenha suas funções vitais monitorizadas entre 24 e 36 horas. Pacien-

tes assintomáticos devem permanecer no mínimo por seis horas para observação.

Aminas vasoativas são indicadas em caso de hipotensão refratária.

A lavagem gástrica tem benefício até duas horas após a ingestão maciça, porém a maior parte da medicação é absorvida com 1 hora. O uso do carvão ativado na dose de 50 gramas para o adulto e 1 g/kg para crianças em dose única deve ser realizada em até 6 horas após a ingestão.

A hemodiálise tem benefício teórico, embora raramente seja seu uso necessário.

Os exames complementares que podem auxiliar na conduta são: os íons séricos, especialmente o potássio, ureia, creatinina e eletrocardiograma. A solicitação de outros exames dependerá de cada situação clínica.

A maioria dos casos cursa apenas com hipotensão e o prognóstico é bom.

PROPAFENONA

A propafenona, um antiarrítmico classe IC que atua de maneira majoritária bloqueando os canais de Na^+, teve seu uso iniciado em 1977 na Europa e só começou a ser comercializado nos EUA a partir de sua aprovação em 1989 pela FDA. Ele atua também como bloqueador dos canais de K^+ e Ca^{++}, além de ser um antagonista fraco dos receptores beta-adrenérgicos.

Ela é usada para manter o ritmo sinusal em pacientes com taquicardia supraventricular, incluindo a fibrilação atrial, também possuindo modesta eficácia no tratamento das arritmias ventriculares.

FARMACOLOGIA

A droga é bem absorvida pela via oral (cerca de 100%) com biodisponibilidade de 11 a 39%, o pico sérico é atingido após 2-3 horas da ingestão e mais de 90% da propafenona se encontra ligada à alfa-1-glicoproteína. A ampla distribuição e a ligação a proteínas plasmáticas são fatores que fazem da diálise um tratamento ineficaz nas intoxicações.

A metabolização é hepática e se dá a partir do sistema P450; apenas 1% da droga aparece inalterada na urina. A maioria dos usuários (metabolizadores extensos) produz dois metabólicos, o 5-hidroxi-propafenona (5HP), mediado pela enzima CYP2D6, e o N-desalquil-propafenona (NDP), não mediado pela enzima CYP2D6. Contudo, 7% dos pacientes de origem caucasiana e afro-americanos não apresentam funcionalidade dessa enzima (maus metabolizadores).

Nos maus metabolizadores, o metabolismo hepático é muito menor quando comparado aos metabolizadores extensos. Isso leva ao aumento do nível plasmático da propafenona e da mesma maneira favorece os efeitos adversos nesse grupo. Nos primeiros, o tempo de meia-vida é de 9-25 horas, enquanto no segundo grupo o tempo de meia-vida pode atingir de três a sete horas.

Em pacientes com doença hepática, a dose habitual da droga deve ser diminuída 20 a 30%.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os efeitos relatados durante a intoxicação geralmente ocorrem após a terceira hora de ingestão, os sintomas cardiovasculares são os mais frequentes e se apresentam baseado na sua ação inotrópica negativa, com hipotensão, bradicardia sinusal, prolongamento do complexo QRS, do seguimento QT e bloqueio AV. Episódios de arritmias ventriculares e assistolia têm sido relatados.

Outras manifestações são sonolência, visão turva, convulsões, amnésia, parestesias, náuseas, vômitos, hepatite e acidose metabólica. Devido a seu efeito beta-bloqueador, a droga pode exacerbar crises de asma.

TRATAMENTO

O paciente deve ser mantido em observação em sala de emergência com monitorização cardíaca contínua e suporte respiratório adequado. Assim que possível, dois acessos periféricos devem ser colocados e a infusão de cristaloides deve ser realizada para correção da hipotensão.

O uso de atropina na dose de 0,5-1,0 mg a cada cinco minutos em adultos até atingir no máximo 3 mg como dose total é controverso, pois a resposta pode ser ineficaz e transitória. Nos casos refratários de bradiarritmia ou comprometimento hemodinâmico, o uso de marca-passo deve ser priorizado.

Vasopressores devem ser avaliados no caso de hipotensão refratária à infusão de volume; em caso de convulsões, essas devem ser corrigidas inicialmente com uso de diazepam, nos casos refratários o fenobarbital (15-20 mg/kg de ataque com manutenção de 100 mg 6/6 a 8/8 h no adulto e 4-7 mg/kg/dia divididos em duas doses) é a melhor opção.

A descontaminação gastrintestinal pode ser benéfica até 1 hora após a ingestão e deve ser realizada através de sonda naso ou orogástrica. A indução de vômitos está contraindicada devido ao risco de convulsões. O carvão ativado está indicado em dose única até seis horas após a ingestão.

O tratamento das arritmias deve ser individualizado, contudo, a alcalinização do sangue tem se mostrado benéfica naquelas causadas pela propafenona, ao antagonizar o efeito do bloqueio aos canais de sódio e em casos de alargamento de QRS. A dose recomendada é de 1 a 2 mEq/kg em *bolus*, mantendo o pH sanguíneo entre 7,45 e 7,55. Em caso de arritmias ventriculares a lidocaína pode ser utilizada (1-1,5 mg/kg de ataque, com doses de 0,5-0,75 mg/kg a cada 10 min até a dose máxima de 3 mg/kg, que deve ser reduzida em casos de ICC, falência hepática ou choque cardiogênico). Agentes classe IA podem piorar as arritmias; e procainamida e amiodarona podem aumentar o intervalo QT ainda mais. O sulfato de magnésio deve ser usado em caso de *Torsade de Pointes*. A correção de eletrólitos é importante para o tratamento.

AMIODARONA

Inicialmente usada como droga antianginosa em meados de 1960 devido a seu efeito vasodilatador, a amiodarona foi aprovada pela FDA em 1985 para o tratamento da taquicardia ventricular refratária a outras drogas e representa atualmente um dos antiarrítmicos mais prescritos nos Estados Unidos.

A amiodarona atua principalmente como antiarrítmico classe III. Ela aumenta o período de repolarização miocárdica a partir do bloqueio dos canais de potássio, ao prolongar tanto o potencial de ação quanto o período refratário efetivo do miocárdio.

Ela também atua de maneira secundária com ações antiarrítmicas de classe I (bloqueando os canais de sódio), classe II (efeito bloqueador adrenérgico não competitivo) e classe IV (bloqueio dos canais de cálcio), além de seus efeitos extracardíacos, ao atuar diminuindo a conversão periférica de T4 em T3.

Atualmente é usada no tratamento das taquiarritmias, incluindo as arritmias ventriculares (taquicardia ventricular recorrente e fibrilação ventricular) e as arritmias atriais (*flutter* atrial e a fibrilação atrial).

FARMACOLOGIA

A amiodarona é um derivado di-iodinado do benzofuran, com estrutura molecular muito semelhante à dos hormônios tireoidianos. O iodo representa cerca de 40% do peso molecular do composto, dos quais 10% são desiodados no organismo para a forma livre.

É uma droga altamente lipofílica, que possui ampla distribuição tecidual (66 L/kg), incluindo o pulmão, pele, fígado e tecido adiposo. Essa propriedade leva a uma pequena biodisponibilidade da droga, cerca de 30% devido à sua baixa absorção por via oral. Uma de suas principais características é a sua meia-vida longa de semanas a meses.

A metabolização ocorre a partir do citocromo p450 (CYP3A4) através da via hepática, com formação do metabólico ativo desetilamiodarona, que também possui meia-vida longa. A excreção é predominantemente fecal e a eliminação renal chega a aproximadamente 1%.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais manifestações clínicas decorrem da ingestão crônica da droga e, dependendo do tecido lesado e do grau de comprometimento, podem representar emergência médica.

As principais complicações crônicas incluem:

- microdepósitos corneanos (90%)
- fotossensibilidade (25–75%)
- coloração azul-acinzentado da pele (4–9%)
- neurite óptica (1-2%)
- toxicidade pulmonar (1-17%)
- hipotireoidismo (6%), hipertireoidismo (0,9-2%)
- hepatotoxicidade:
  - hepatite e cirrose (< 3%)
  - elevação de transaminases (15-30%)

A seguir serão descritas manifestações agudas das complicações crônicas do uso da amiodarona.

TOXICIDADE PULMONAR

A lesão pulmonar causada pela amiodarona é um diagnóstico de exclusão e geralmente ocorre após meses ou anos do uso da droga, correlacionando-se com o nível total da droga no organismo e seu grau de deposição tecidual. Há pouca relação com seu nível sérico, contudo, há casos que se desenvolvem após duas ou três semanas de terapêutica.

Ela se apresenta principalmente como uma pneumonite intersticial, outras apresentações incluem formação de áreas organizadas de pneumonia, bronquiolite obliterante, nódulos pulmonares e raramente como hemorragia alveolar.

O diagnóstico ocorre em paciente com evidência de intoxicação por amiodarona em outros tecidos (pele, tireoidite, deposição corneana), com mais de 50 anos e em uso de > 400 mg/dia e que chega ao hospital com sintomas respiratórios inespecíficos, muitas vezes oligossintomático, com febre, dispneia, perda de peso, hemoptise, com crepitações bilaterais e que apresenta melhora clínico-radiológica e da função pulmonar após a suspensão da droga. A melhora não é imediata, devido ao longo tempo de meia-vida da droga.

O tratamento consiste em suspender o uso da droga ou sua redução para doses < 400 mg/dia, com substituição para outra classe de antiarrítmico ou terapias não farmacológicas para o tratamento da doença de base do paciente.

Suspeita-se que o uso de oxigênio suplementar agrava o quadro pulmonar.

A corticoterapia tem sido associada à melhora do quadro pulmonar (40 a 60 mg de prednisona por dois a seis meses), principalmente nos casos graves, embora possa ocorrer remissão em casos iniciais apenas com a suspensão da droga. O uso de corticoides é usualmente recomendado.

ALTERAÇÕES TIREOIDIANAS

A amiodarona é capaz de inibir a conversão periférica do T4 em T3. As concentrações séricas de TSH apresentam aumento transitório no início do uso da droga. Adicionalmente, a amiodarona e seus metabólitos exercem efeito citotóxico direto sobre o tecido tireoidiano.

Embora as alterações evidenciadas nas concentrações séricas dos hormônios tireoidianos atinjam cerca de 50% dos indivíduos em uso crônico de amiodarona, a maioria se apresenta clinicamente em eutireoidismo. Curiosamente, entretanto, o uso crônico da droga pode determinar tanto hipotireoidismo como tireotoxicose.

A tireotoxicose induzida pela amiodarona se divide em:

- tipo I: ocorre em pacientes que possuem doença tireoidiana preexistente, como o bócio uni ou multinodular, e que possuem baixa ingestão de iodo na dieta. A sobrecarga de iodo favorece o automatismo da glândula e a produção de hormônios tireodianos.
- tipo II: em pacientes com tecido tireoidiano normal, o efeito tóxico direto da amiodarona promove tireoidite subaguda, com liberação de hormônios tireoidianos pré-formados na circulação.

A amiodarona pode mascarar os efeitos clínicos da tireotoxicose, que muitas vezes se manifesta com a recorrência de arritmias como a fibrilação atrial e taquicardia.

O tratamento dependerá do tipo de tireotoxicose, assim no tipo I o tratamento se baseia no uso de antitireoideanos (tapazol/propiltiouracil) associados ao perclorato de potássio, que deve ser suspenso quando o eutireoidismo for alcançado.

O tipo II, por se tratar de uma tireoidite destrutiva, deve ser tratado com corticoterapia, devido a seus efeitos anti-inflamatórios e inibidores da conversão periférica de T4 em T3.

Há manifestações mistas com características dos tipos I e II que usualmente respondem ao uso de tionamidas, perclorato de potássio e a corticoterapia em terapia conjunta. Os casos refratários podem ser resolvidos com tireoidectomia.

A amiodarona deve ser suspensa sempre que possível, mas tal conduta deve ser individualizada.

HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo é mais frequente que a tireotoxicose e acomete pacientes com autoanticorpos circulantes ou portadores da doença de Hashimoto.

Possivelmente a explicação esteja na incapacidade do tecido tireoidiano em sair do efeito inibitório exercido pela sobrecarga de iodo.

Caso o antiarrítmico não possa ser suspenso devido à doença cardíaca de base, deve-se instituir a levotiroxina associada à amiodarona.

ALTERAÇÕES HEPÁTICAS

A elevação de transaminases ocorre aproximadamente em 25% dos pacientes. Apesar disso, tais alterações permanecem sem correlação clínica na maioria dos casos.

A hepatite pode ser uma manifestação fatal, devido à sua evolução para hepatite fulminante e cirrose. Recomenda-se que a função hepática seja monitorada de seis em seis meses em todos os pacientes que usam a droga. Pancreatite é manifestação rara.

CARDIOTOXICIDADE

A amiodarona, por bloquear os canais de cálcio, exerce efeitos inotrópicos negativos, com bardicardia sinusal, bloqueio AV, prolongamento do intervalo QT, principalmente em pacientes idosos portadores de FA com IAM prévio.

Arritmias ventriculares também podem ocorrer devido ao bloqueio dos canais de potássio, que aumentam o período de repolarização, porém são manifestações pouco comuns. A incidência de torsade de Points chega a 1%.

Os efeitos cardiotóxicos, incluindo a hipotensão, pela ação vasodilatadora da droga, são mais frequentes com o uso intravenoso.

INGESTÃO AGUDA

Os efeitos na intoxicação aguda são pouco descritos na literatura e são potencialmente fatais se não forem tratados adequadamente. Ocorrem preferencialmente após administração intravenosa da droga, sendo que a ingestão maciça deve ser mais valorizada.

O tratamento é suportivo e consiste na monitorização cardiovascular e respiratória contínuas por pelo menos dois a três dias após a intoxicação em unidade de suporte cardiovascular intensivo, devido à presença de bradicardia sintomática.

A indução de vômitos deve ser desencorajada, devido ao risco de bradicardia pela estimulação vagal. Assim, após a ingestão, deve-se realizar a lavagem gastrintestinal em aproximadamente 1 hora, associado ao uso do carvão ativado em dose única.

Vários trabalhos sugerem que a colestiramina (4 g em 4/4 h) reduz a circulação entero-hepática da droga.

A atropina pode ser usada na existência de bradicardia, embora não haja resposta ao seu uso nos casos de intoxicação crônica, quando devem ser usadas drogas beta-agonistas adrenérgicas como o isoproterenol ou a epinefrina e até mesmo a colocação de marca-passo.

Na vigência de *Torsade de Points*, o uso do sulfato de magnésio está indicado.

A hipotensão deve ser corrigida inicialmente com reposição de fluidos e, nos casos refratários, o uso de vasopressores está indicado.

BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO

Os bloqueadores de canal de cálcio (BCCs) são usados no tratamento da hipertensão arterial, angina *pectoris*, arritmias, fenômeno de Raynaud, entre outras aplicações. Foram introduzidos no mercado americano em meados de 1970.

Em 1986 houve 1.200 casos de intoxicações com sete mortes, contrastando com os 9.650 casos de intoxicações com 57 mortes, declarados pelo Centro Americano de Intoxicações em 2003, sendo grande parte responsável pelo uso de verapamil e diltiazen.

FARMACOLOGIA

Os canais de cálcio atuam controlando a entrada de Ca^{++} nos miócitos lisos, cardíacos e nas células do nó atrial, que têm como efeito final o relaxamento do músculo liso vascular e a promoção de efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos no coração.

Os BCCs dividem-se basicamente em dois grupos: as di-idropiridinas (DP), que atuam de maneira majoritária bloqueando os canais de cálcio no músculo liso vascular, entre os quais se destacam a nifedipina e o anlodipino, causadores de elevado número de intoxicações em alguns serviços. Estes levam à hipotensão e à taquicardia reflexa; e as não di-idropiridinas (NDP) atuam predominantemente no músculo cardíaco, promovendo bradicardia sintomática e hipotensão reativa.

A princípio, tal divisão pode ser arbitrária, entretanto, nos casos de ingestão maciça, ambos os receptores localizados no músculo cardíaco e na vasculatura se saturam e nesse momento a hipotensão e a bradicardia predominam.

Ambos possuem boa absorção através do trato gastrintestinal, grande volume de distribuição, devido à forte ligação com proteínas específicas. O metabolismo hepático é realizado a partir do sistema P450 pela via CYP3A e, em casos de grande ingestão, o sistema pode se tornar saturado, diminuindo o *clearance* da droga e prolongando seu tempo de meia-vida. Algumas preparações de liberação lenta podem tornar o nível da absorção imprevisível, o que pode agravar a intoxicação.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas podem variar de acordo com qual tipo de BCC foi ingerido e podem surgir 30 a 120 minutos após a intoxicação; nos casos de BCCs de liberação lenta, os sintomas podem surgir após 24 horas da ingestão.

A hipotensão é manifestação comum em ambos os grupos DP ou NDP. A bradicardia sinusal, bradiarritmias e o choque cardiogênico são manifestações relacionadas ao uso do verapamil e ao diltiazen. A taquicardia associada à hipotensão relaciona-se ao uso de nifedipina e anlodipino.

Nos casos de abuso maciço (cinco a 10 vezes o valor terapêutico) de ambos os grupos, as manifestações incluem principalmente bradicardia sintomática, choque cardiogênico, hipotensão, ingurgitamento jugular, edema agudo de pulmão, insuficiência renal aguda pré-renal, náuseas e vômitos e isquemia intestinal.

Sintomas neurológicos como letargia, fraqueza generalizada, confusão mental, síncope e convulsões são importantes sinais de hipoperfusão cerebral.

Manifestações metabólicas como a acidose lática e a hiperglicemia podem ser explicadas pela redução da utilização periférica da glicose, associada à redução endógena na liberação de insulina, pelo bloqueio do influxo de cálcio no tecido pancreático.

EXAMES COMPLEMENTARES

Todo paciente com história de ingestão de BCCs deve ser submetido a eletrocardiograma assim que possível – em busca de bradicardia sinusal, bradiarritmia, aumento do intervalo PR, QRS, QT, bloqueios AV e assistolia – e a radiografia de tórax, ureia, creatinina, gasometria arterial, íons (Na^+, K^+, Ca^{++}), lactato e glicemia capilar.

TRATAMENTO

O tratamento consiste na manutenção de uma via aérea pérvia e protegida e na correção da hipotensão pela infusão de solução de cristaloides em dois acessos periféricos calibrosos. Em casos refratários o uso de vasopressores deve ser iniciado. Essas são condutas que revertem a maioria dos casos, principalmente nas di-idropiridinas.

A lavagem gastrintestinal deve ser efetuada até duas horas após a ingestão no caso de ingestão de doses potencialmente tóxicas. Antes da passagem da sonda nasogástrica, a infusão de atropina profilática, pode prevenir os efeitos do reflexo vagal em pacientes previamente bradicárdicos e hipotensos. A indução de êmese está contraindicada.

O carvão ativado deve ser usado na dose de ataque e em doses seriadas de quatro em quatro horas, por até 12 horas após a ingestão nos casos de ingestão maciça de BCCs de liberação lenta. Tais medidas têm se mostrado benéficas ao reduzir a circulação entero-hepática da droga, que pode se acumular em concreções no trato gastrintestinal.

MEDIDAS ESPECÍFICAS

- **atropina:** deve ser usada em caso de bradicardia sintomática na dose de 0,5 a 1 mg de três em três minutos ate atingir o máximo de 3 mg; é considerada a droga de escolha nesses casos, mas pode não reverter a bradicardia em casos de exposição maciça aos BCCs.
- **hiperinsulinismo euglicêmico:** considerada, entre as medidas específicas, a mais eficaz, o uso de insulina/glicose tem sua base fundamentada em seu já conhecido efeito inotrópico positivo, porém ações indiretas sugeridas por vários estudos revelam que seu uso leva ao aumento de Ca+ no plasma, favorece o uso de oxigênio e carboidrato pelo tecido cardíaco que, devido à intoxicação por BCCs, encontra-se em estado de resistência à insulina.

A dose inicial deve ser de 1 UI/kg em *bolus*, seguida de 1-10 UI/kg/H na bomba de infusão associada à glicose (são relatados casos com doses de

ataque de 10 UI/kg e até 22 UI/kg/h de insulina). Alguns pacientes podem não necessitar de grandes quantidades de glicose após a dose de ataque, no entanto, provavelmente necessitarão durante a manutenção (5-10 g/h é o relatado na maioria dos casos em solução a 10%, em uso médio de 1 UI/kg/h de insulina). Para a boa correção, à glicemia capilar deve ser feita de 1/1 hora. Os níveis de potássio sérico devem ser monitorados continuamente, apesar dos casos de hipocalemia relatados permanecerem assintomáticos em relação ao distúrbio. A correção natural desse íon se dá após a suspensão da insulina, sugerindo a não necessidade de reposição do mesmo. Um acesso central é preferencial devido à concentração de glicose aumentada da infusão.

- **gluconato de cálcio:** a administração de Ca^{++} reverte os efeitos dos BCCs. Ao aumentar sua taxa no meio extracelular, ele leva a um gradiente que tende a elevar sua concentração no meio intracelular. Ele pode reverter os efeitos inotrópicos negativos e a hipotensão causada pela intoxicação.

Em muitos casos ele deve ser usado antes da atropina. Estudos afirmam que ele favorece seus efeitos. Nos casos de intoxicação maciça, o gluconato de cálcio pode não reverter os efeitos da intoxicação.

A dose usada deve ser de 30 a 60 mL a cada cinco minutos, por via intravenosa até que haja reversão do quadro. O gluconato também pode ser usado em infusão contínua intravenosa na dose de 0,6-1,2 mL/kg/h.

- **glucagon:** promove efeito cronotrópico e inotrópico positivo no miocárdio a partir do aumento do AMP cíclico intracelular, independentemente dos receptores alfa e beta. Tem pouca atuação como vasopressor e deve ser usado nos casos de hipotensão refratária à infusão de volume e vasopressores.

A dose inicial recomendada é de 5 mg no adulto, que deve ser repetida duas vezes a cada 10 minutos na dose de 10 mg. Por possuir pouca meia-vida, a infusão contínua pode ser usada na dose de 0,1 mg/kg/h.

- **vasopressores:** o vasopressor de escolha deve possuir efeitos inotrópico e cronotrópico positivo, além de atuar constringindo o músculo liso vascular. A droga de escolha é a noradrenalina, comumente usada em doses altas.

- **outras medidas específicas:** os inibidores de fosfodiesterase, a vasopressina, o balão intra-aórtico, a membrana de oxigenação extracorporal (ECMO) e o *bypass* percutâneo cardiopulmonar são medidas isoladas descritas com sucesso em relatos e séries de casos.

REFERÊNCIAS

1. Goodman L.S.; Gilman, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
2. Goldfrank LR. *et al.* Goldfrank's toxicologyc emergencies. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
3. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2011 Apr;49(4):277-83.
4. Jarand J, Lee A, Leigh R. Amiodaronoma: an unusual form of amiodarone-induced pulmonary toxicity. Cmaj. 2007 May 8;176(10):1411-3.
5. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. Can Respir J. 2009 Mar-Apr;16(2):43-8.
6. Tanawuttiwat T, Harindhanavudhi T, Hanif S, Sahloul MZ. Amiodarone-induced alveolar haemorrhage: a rare complication of a common medication. Heart Lung Circ. 2010 Jul;19(7):435-7.
7. Anderson AC. Calcium-Channel Blocker Overdose. Clinical Pediatrics Emergency Medicine. 2005; 6:109-15.
8. Yuan TH, Kerns WP, 2nd, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1999;37(4):463-74.
9. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2003;41(5):595-602.
10. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by β-adrenergic and calcium-channel blockers. Am J Health Syst Pharm. 2006 Oct 1;63(19):1828-35.
11. Kerns W, 2nd. Management of β-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. Emerg Med Clin North Am. 2007 May;25(2):309-31; abstract viii.
12. Cantrell FL, Clark RF, Manoguerra AS. Determining triage guidelines for unintentional overdoses with calcium channel antagonists. Clin Toxicol (Phila). 2005;43(7):849-53.
13. Barrueto, Jr F, Traub SJ, Grayzel J. Calcium channel blocker poisoning. Uptodate. Last literature review version 18.1: Jan 2010 | This topic last updated: Junho 18, 2009.

14. Barr CS, Payne R, Newton RW. Profound prolonged hypotension following captopril overdose. Postgrad Med J. 1991 Oct;67(792):953-4.

15. Balit CR, Gilmore SP, Isbister GK. Unintentional paediatric ingestions of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. J Paediatr Child Health. 2007 Oct;43(10):686-8.

16. Lucas C, Christie GA, Waring WS. Rapid onset of haemodynamic effects after angiotensin converting enzyme-inhibitor overdose: implications for initial patient triage. Emerg Med J. 2006 Nov;23(11):854-7.

17. Kaplan NM, Rose BD, Bakris GL, Sheridan AM. Major side effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. Up to date. Last literature review version 18.2: Maio 2010.

18. Kerns W, 2nd, English B, Ford M. Propafenone overdose. Ann Emerg Med. 1994 Jul;24(1):98-103.

19. Joglar JA, Page RL. Propafenone. 2000. Cardiac Electrophysiology. Review; 4:287–90.

12 Antipsicóticos

Andrés Martin De La Flor Lenti
Adebal de Andrade Filho

O início da década de 1950 marcou a história do tratamento eficaz da esquizofrenia. O marco foi o desenvolvimento de drogas antipsicóticas que efetivamente abordaram os chamados "sintomas cognitivos" da esquizofrenia. Tais sintomas são alucinações, delírios e desorganização do pensamento. Por outro lado, aquelas drogas não tinham ação alguma sobre os "efeitos negativos" da esquizofrenia – apatia, diminuição do afeto, afastamento social e pouca elaboração do discurso – e ao mesmo tempo eram intensos os efeitos colaterais motores e cardiovasculares. O uso disseminado de tais medicações ocorreu, ainda assim, em função de serem as únicas opções com alguma eficácia sobre a doença. Os principais representantes disponíveis no Brasil desse grupo são o clorpromazina (Amplictil®), haloperidol, levomepromazina (Neozine®) e tioridazina (Melleril®).

Já na década de 1980, nos países desenvolvidos, foram lançados os chamados "neurolépticos atípicos". Essas drogas caracterizam-se por manter efeitos eficazes sobre os sintomas cognitivos, além de agirem sobre os sintomas negativos e por terem muito menos efeitos colaterais motores, mas mantendo os graves efeitos cardiovasculares. Ademais, essa segunda geração de neurolépticos tende a causar ganho de peso e intolerância à glicose. Os representantes dessa geração de neurolépticos são, em especial, a clozapina, a risperidona, a olanzapina, a quetiapina a ziprazidona e o aripiprazol, todos atualmente disponíveis no mercado brasileiro.

Finalmente, a partir do ano 2002, aripiprazol representou a terceira geração dos neurolépticos, por seu mecanismo de ação que promete manter a eficácia terapêutica similar aos de segunda geração, mas com mínimos efeitos colaterais. Grande estudo americano sobre os neurolépticos foi apresentado em 2005, mas o aripiprazol não foi incluído, por ter sido lançado após o início da coleta de dados.

Em países do hemisfério norte, os neurolépticos atípicos representam cerca de 90% dos antipsicóticos prescritos. No Brasil, predominam as prescrições de neurolépticos de primeira geração, o que pode ser atribuído, em parte, ao fato de que o Sistema Único de Saúde disponibiliza predominantemente tais medicações.

Os neurolépticos têm outras aplicações clínicas, além do tratamento dos distúrbios psiquiátricos. Também são usados como drogas pré-anestésicas, no tratamento de alucinações e delírios relacionados ao uso de psicotrópicos, para náuseas, vômitos, cefaleias, soluços, prurido, síndrome de Tourett, desordens de movimento de origem extrapiramidal e diabetes *insipidus* nefrogênico. Os principais neurolépticos disponíveis no Brasil, nomes comerciais e efeitos específicos se encontram no Quadro 12.1.

Quadro 12.1 Principais neurolépticos disponíveis no Brasil, nomes comerciais e efeitos específicos

Nome químico	Nomes comerciais	Sedação	Ef. extrapiramidais	Hipotensão
Haloperidol	Haldol Haloperidol Haldol Decanoato*	+	+++	+
Clorpromazina	Amplictil Clorpromazina Longactil	++	++	++
Pimozida	Orap	+	+++	+
Flufenazina	Anatensol Anatensol Depot Flufenan	+	++	+
Quetiapina	Quetiapina	+++	+	+++
Risperidona	Risperidona	+	+	+
Tioridazina	Tioridazina	+++	+	++
Tiotixeno	Tiotixeno	++	++	+
Trifluoperazin	Trifluoperazin	+	+++	+

* Apresentação de depósito. Fonte: Baldesarini RJ, 1996 (adapatado).

Além dos descritos no Quadro, têm sido prescritos com alguma frequência a quetiapina e a risperidona, as quais têm sido consumidas em especial nas classes mais abastadas. Não há correspondência de efeitos específicos compilada para comparação direta com os antipsicóticos de primeira geração, mas sabe-se que a quetiapina tem efeitos sedativos intensos, poucos efeitos extrapiramidais e o mesmo potencial de efeitos cardiovasculares que a primeira geração, enquanto a risperidona tem pouco efeito sedativo, pouca impregnação extrapiramidal e o mesmo potencial de efeitos cardiovasculares.

FARMACOLOGIA

Os neurolépticos têm características farmacológicas que incluem rápida absorção oral, contrabalançada por um metabolismo de primeira passagem muito heterogêneo entre indivíduos. Dessa forma, a biodisponibilidade é baixa. Além disso, reforça essa característica o fato de, apesar de serem lipofílicas e terem grande volume de distribuição, terem afinidade a proteínas plasmáticas (albumina).

As intoxicações por agentes que têm atividade anticolinérgica podem levar a absorções erráticas, já que nesses casos há redução da motilidade intestinal.

A remoção por hemodiálise ou hemofiltração não é possível. A infusão venosa faz com que a droga não passe no fígado antes de fazer seus efeitos terapêuticos. Assim, as doses capazes de levar a intoxicações são muito mais baixas por via parenteral que por via oral. As doses tóxicas dos neurolépticos dependem de o paciente ser usuário ou não, pois há mais tolerância nos pacientes que já metabolizam habitualmente a medicação. Ademais, a existência de doenças concomitantes pode proteger ou exacerbar os efeitos da medicação, à medida que os efeitos deletérios são, em geral, exacerbações dos efeitos terapêuticos descritos adiante. Outro aspecto importante é que há grande variedade de medicações e cada uma tem efeitos predominantes em relação a outros possíveis. Os neurolépticos atípicos têm menos potencial de causar sintomas extrapiramidais que os de primeira geração, mas a toxicidade cardiovascular não se altera muito entre os dois grupos.

A meia-vida dos neurolépticos varia com a droga em questão. A maioria tem metabolismo predominantemente hepático, mas a excreção é renal. Apesar disso, a correção de doses terapêuticas somente se faz necessária para extremos de idade.

A intoxicação por neurolépticos manifesta-se principalmente de acordo com a medicação ingerida. Os sinais e sintomas estão relacionados à exacerbação de efeitos terapêuticos das drogas. A sintomatologia extrapiramida e a manifestação mais comum nas salas de urgência. É decorrente do bloqueio de receptores dopaminérgicos centrais. Os casos fatais em geral estão relacionados à cardiotoxicidade devido aos efeitos colinérgicos (bloqueio de receptores M1), bloqueio periférico de receptores dopaminérgicos (D2) e bloqueio alfa-adrenérgico periférico, levando a hipotensão e taquicardia. Ainda, pelos efeitos *quinidina-like* (antiarrítmico do grupo Ia), podem levar a distúrbios de condução cardíaca. Os neurolépticos também levam à sedação (bloqueio de receptores H1), que pode levar ao coma.

Finalmente, a síndrome neuroléptica maligna merece considerações pela gravidade do quadro. Está claro que essa manifestação deletéria do uso de neurolépticos não se relaciona a uso excessivo. Por outro lado, a natureza idiossincrática do quadro também é questionada, estando associada a alterações recentes da posologia ou à introdução recente de tais medicações para o paciente. Há nítida predisposição individual de base provavelmente genética.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes que se apresentam na sala de urgência após ingestão excessiva de neurolépticos está assintomática. O quadro clínico mais comum é a síndrome extrapiramidal, caracterizada por dificuldade de fala, bradicinesia global e marcha característica do parkinsonismo. Observam-se os sinais da "catraca" ou "roda denteada", fragmentação do movimento.

Os quadros extrapiramidais são decorrentes da impregnação dos núcleos da base e incluem:

- **distonia aguda:** ocorre no início do tratamento (48 a 72 horas) ou quando se aumenta a dosagem da droga, portanto, nem sempre relacionada a uso em excesso. É a reação mais comum com o uso dos neurolépticos e apresenta-se com espasmos intermitentes ou contrações involuntárias dos músculos da face, língua, pescoço, tronco e, por vezes, de extremidades, levando a trismo, blefaroespasmo, crises oculógiras, protrusão da língua, torcicolos, opistótono e, muito raramente, dificuldades respiratórias com risco de morte. Têm alto risco de desenvolver a síndrome os homens, usuários de preparações de depósito e agentes de alta potência (haldol e clorpromazina), os que têm história familiar positiva, usuários de álcool ou cocaína e pessoas entre cinco e 45 anos.
- **acatisia:** é a forte sensação subjetiva de desconforto ou tensão referida nas pernas com compulsão, por se manter em movimento constante, mesmo que este não tenha uma finalidade. É mais comum em mulheres e com agentes de alta potência. Ocorre caracteristicamente no início do tratamento e é dose-dependente. É importante causa de abandono de tratamento.
- **parkinsonismo:** ocorre com mais frequência com os agentes mais potentes e se caracteriza por uma síndrome clínica reversível, quase indistinguível da doença de Parkinson, com movimentos lentos (bradicinesia), marcha arrastada, rigidez muscular, tremores de repouso, sinal da roda denteada e aspecto de máscara facial por hipoatividade da musculatura facial. É de surgimento precoce, com o início do tratamento ou com aumento recente da dose. Também é dose-dependente, mas pode ocorrer com uso de doses terapêuticas. Esses sintomas podem ser controlados com a diminuição da dosagem da droga, mudança do antipsicótico ou uso de droga antiparkinsoniana; com reavaliação do paciente após alguns meses.
- **tremor perioral:** raríssima manifestação do uso crônico, também chamada de síndrome do coelho, caracterizada por movimentos involuntários e contínuos da musculatura perioral. Alguns a consideram uma variante tardia da síndrome parkinsoniana.
- **discinesia tardia:** manifestação tardia do uso de neurolépticos que ocorre em 15 a 25% dos psicóticos que os usam, especialmente em idosos, com incidência anual de 3 a 5% entre todos os usuários. Caracteriza-se por movimentos coreiformes rápidos que parecem "tiques" estereotipados, repetitivos, indolores e involuntários de face, pálpebras (piscadelas e espasmos), boca (caretas), língua, extremidades ou tronco, além de atetose (movimentos de torção). Todas as manifestações desaparecem com o sono. É raro ocorrer com a clozapina, que passa a ser a primeira escolha de tratamento quando ocorre essa síndrome.

Alguns sintomas menos graves, mas presentes na intoxicação, são boca seca, retenção urinária, constipação intestinal e visão borrada, todos relacionados aos efeitos colinérgicos dos neurolépticos.

Hipotensão, arritmias cardíacas e coma são manifestações que denotam gravidade extrema e que exigem tratamento em terapia intensiva. O coma reverte após 24 a 48 horas.

Também podem estar presentes miose ou midríase, confusão mental e agitação, sonolência, convulsões, hipotermia ou hipertermia, hipertensão, taquicardia sinusal, hipotensão ortostática, além de outros distúrbios de condução cardíaca.

SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA (SNM)

A síndrome neuroléptica maligna tem como principais achados febre e hipertermia, tremor intenso e rigidez muscular, labilidade autonômica (variações de frequência de pulso, pressão arterial e sudorese), alterações do estado de consciência desde confusão mental, estupor, até coma. Observa-se história de início recente de tratamento com neurolépticos ou de aumento recente na dosagem prescrita. A SNM também pode estar relacionada à abrupta interrupção de medicação agonista dopaminérgica, como a bromocriptina. A SNM não é dose-dependente e acomete geralmente pacientes em uso de doses terapêuticas. O haloperidol é a medicação mais comumente envolvida, mas qualquer neuroléptico pode causá-la. Um ponto de grande importância entre os achados clínicos é a frequente desidratação moderada a grave que ele apresenta. O uso de neurolépticos de alta potência, início do tratamento em doses altas, uso de preparações de depósito, desidratação, catatonia, agitação, história pregressa de SNM e ter entre cinco e 45 anos de idade aumentam a chance de se desenvolver a síndrome. A mortalidade é elevada (em torno de 10% com tratamento adequado), sendo as complicações mais graves a falência respiratória por pneumonia, tromboembolismo pulmonar, a falência cardiovascular por arritmias, a insuficiência renal por desidratação e rabdomiólise e a coagulação intravascular disseminada (CIVD).

O diagnóstico dessa síndrome é clínico e de exclusão. Pela elevada mortalidade dessa síndrome, deve ser tratada em ambiente de terapia intensiva.

LABORATÓRIO

O laboratório na intoxicação por neurolépticos não traz informações específicas sobre a síndrome. Os níveis séricos de neurolépticos não se correlacionam bem com os achados da intoxicação, portanto, não são solicitadas dosagens quantitativas rotineiramente. Por outro lado, a detecção qualitativa deve ser realizada nos casos em que exista dúvida quanto à exposição. Deve ser lembrado que pacientes intoxicados por neurolépticos frequentemente são usuários de outras medicações concomitantemente. É importante descartar as intoxicações concomitantes por antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos e por lítio, além do álcool e das drogas ilícitas capazes de deprimir o SNC e o aparelho cardiovascular.

Exames informam mais sobre complicações relacionadas à intoxicação. O que se pesquisa em termos laboratoriais na intoxicação depende da sintomatologia apresentada, estando a abordagem desses quadros descrita nos capítulo inicial deste livro, que versa sobre o suporte avançado de vida.

Em termos gerais, um paciente encontrado intoxicado sem informação de tempo da ingestão deve ter checados os parâmetros de perfusão microcirculatória (gasometria e ácido lático arterial). Devem-se procurar evidências de aspiração pulmonar em caso de rebaixamento da consciência (radiografia de tórax). Rabdomiólise deve ser procurada se houve imobilidade prolongada (CK total). Também se deve atentar à interrupção da ingesta hídrica por várias horas, o que frequentemente leva à desidratação e à hipovolemia, que pode ser sinalizada laboratorialmente por elevações desproporcionais da ureia e creatinina, por FENa (fração excretada de sódio na urina) inferior a 1, além dos indícios de má-perfusão fornecidos pelo BE da gasometria e pelo ácido lático arterial.

A monitorização cardíaca e o eletrocardiograma (ECG) são importantes, principalmente entre duas e seis horas da intoxicação, quando o risco de ocorrerem arritmias é mais alto. O ECG pode ser normal por até 10 horas após a ingestão aguda. O achado eletrocardiográfico

mais precoce e mais comum é a taquicardia sinusal. Há aumento do intervalo QT, que predispõe a arritmias como *torsades de Pointes*, aumento dos intervalos PR e QRS, achatamento ou inversão da onda T e depressão do segmento ST. Podem ocorrer todos os graus de bloqueio átrio-ventricular e bloqueios de ramo.

É comum que infecções acompanhem intoxicações graves. Os focos mais comuns são o pulmonar, em especial quando há rebaixamento da consciência levando a aspiração do conteúdo gástrico e o urinário, muitas vezes relacionado a cateterismo vesical de demora.

As mortes precoces relacionam-se a parada respiratória, arritmias, choque circulatório ou aspiração pulmonar maciça. Já as mortes tardias vêm por edema pulmonar ou cerebral, coagulação intravascular disseminada, rabdomiólise, levando à insuficiência renal aguda e à infecção com disfunção orgânica múltipla.

Em relação à síndrome neuroléptica maligna (SNM), há vários outros exames que são muito úteis na condução do caso.

O nível de CK está elevado, pelo menos três vezes o valor normal, e essa dosagem é muito importante para o diagnóstico. No exame de urina rotina pode ser observada hemoglobinúria sem hematúria proporcional – pode tratar-se de mioglobinúria (a análise qualitativa não diferencia a hemoglobina da mioglobina). É de grande importância o acompanhamento do coagulograma desses pacientes, haja vista que CIVD é uma causa importante de mortalidade na SNM. Para tanto, solicitam-se plaquetas, atividade de protrombina com RNI, TTPa e fibrinogênio sérico. Na CIVD todos esses exames estarão alterados. A função renal, afetada pelo depósito de mioglobina nos rins e pela desidratação, pode ser avaliada a partir da dosagem de ureia e creatinina plasmáticas. Em pacientes com função renal normal antes do episódio, espera-se aumento desproporcional de ambas as escórias nitrogenadas, com mais aumento de ureia que de creatinina. A insuficiência renal piora o prognóstico. A avaliação do ionograma, incluindo sódio, potássio, magnésio e cálcio, além da gasometria arterial, é essencial para o manejo dos desequilíbrios hidroeletrolíticos intercorrentes. É frequente a acidose metabólica e os desvios do sódio em função da desidratação. Em desidratações leves, a secreção fisiológica de ADH produz hiponatremia, enquanto na desidratação grave encontra-se hipernatremia.

A radiografia de tórax tem importância em relação à avaliação de pacientes com rebaixamento do nível de consciência, em risco de desenvolver aspiração de conteúdo gástrico e no acompanhamento de pacientes em ventilação mecânica. Os níveis séricos de ferro estão quase sempre baixos, mas não foi definida a relação causa-efeito desse achado. Também as enzimas hepáticas se alteram na SNM devido à lesão de hepatócitos causada pela hipertermia e hipóxia, sem, no entanto, alterar a evolução da síndrome.

A SNM é diagnóstico clínico de exclusão, portanto, é essencial que sejam descartadas algumas afecções que podem simular a síndrome. Para tanto, são úteis a tomografia computadorizada de encéfalo, normal na SNM, o estudo do líquido cefalorraquidiano, que é normal na SNM e descarta as infecções do SNC; a dosagem de TSH e T4, que descarta a tireotoxicose e as culturas de urina e sangue para afastar a sepse.

É importante ressaltar a possibilidade de se estar diante de um paciente distônico que apresente concomitantemente quadro infeccioso, o que pode simular a apresentação da síndrome.

TRATAMENTO

As medidas de suporte, novamente, são as primeiras a serem tomadas e decisivas para a boa evolução do paciente. Trata-se de pacientes com rebaixamento do nível de consciência, com risco aumentado de aspiração de conteúdo gástrico. Os pacientes com pontuação na escala de coma de Glasgow (ver capítulo 1) inferior a oito devem ser intubados para proteção de vias aéreas.

Assim que o paciente estiver estabilizado, deve-se canular veia periférica com agulha calibrosa (nº 16 ou 18) para corrigir distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-básicos. O déficit hídrico deve ser corrigido vigorosamente, pois são pacientes com aumento importante de perdas insensíveis e com deposição de mioglobina nos rins.

O combate à hipertermia é feito com compressas geladas, antitérmicos (pouco efetivos) e relaxantes musculares, principalmente. O dantrolene na dose de 2 a 3 mg/kg/dia em doses fracionadas é o relaxante muscular indicado. Quando este não esti-

ver disponível ou não houver resolução do quadro, o bloqueio neuromuscular estará indicado e recomenda-se o uso de bloqueadores neuromusculares.

À admissão do paciente, se não há informação sobre a hora da intoxicação ou se esta ocorreu há menos de duas horas, procede-se à lavagem gástrica, que pelo risco de rebaixamento de consciência deve ser realizada conforme orientações no capítulo inicial deste livro. Pacientes com quadros leves e moderados podem não ter benefício com tal conduta, não sendo obrigatória nesses casos.

O carvão ativado pode ser administrado por cateter nasogástrico ou por via oral em dose única ou no máximo três doses com intervalo de quatro horas até no máximo 12 horas após a ingestão. Não há evidências para manutenção de carvão ativado após 12 horas da ingestão.

Antídoto específico tem aplicação na distonia pela intoxicação neuroléptica. Trata-se do biperideno (Akineton®), que pode ser infundido na dose de 0,04 mg/kg via intravenosa ou intramuscular. O efeito esperado será a redução da rigidez muscular temporariamente. A medicação pode ser repetida até de seis em seis horas. Se após seis horas da última aplicação os sintomas não recorrerem, provavelmente a medicação não mais será necessária. No entanto, alguns pacientes poderão voltar a apresentar sintomatologia após esse período.

A difenidramina, segundo alguns autores, pode ser alternativa ao biperideno. É usada na dose de 1 mg/kg por via intravenosa ou intramuscular, no máximo 50 mg por dose.

Diurese forçada e métodos dialíticos não são efetivos e por isso não são indicados. Há benefícios com a diurese forçada apenas na síndrome neuroléptica maligna, porém a intenção é impedir o depósito de mioglobina nos rins e não a maior eliminação da droga.

SINDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA

No caso da síndrome neuroléptica maligna, além da condução em terapia intensiva devido à elevada mortalidade, deve-se suspender qualquer medicação antipsicóticas, manter hiper-hidratação, controle da temperatura e preservação da função renal. Podem ser usadas medicações de ação direta sobre o centro termorregulador, tais como dantrolene, bromocriptina, amantadina e benzodiazepínicos. Há controvérsias sobre a eficácia dessas medicações quanto à redução da mortalidade.

Além da hidratação vigorosa, alguns autores advogam a alcalinização da urina com bicarbonato de sódio com o objetivo de reduzir comprometimento renal por deposição da mioglobina nos túbulos renais.

O dantrolene, na dose de 2,5 a 10 mg a cada seis horas, é o relaxante muscular indicado. Quando este não estiver disponível ou não houver resolução do quadro, a bromocriptina, que é um agonista dopaminérgico, deve ser administrada por via oral ou cateter nasogástrico na dose de 2,5 a 10 mg três vezes ao dia até a regressão do quadro.

Amantadina, que estimula a liberação de dopamina, pode ser administrada na dose de 200 mg/dose duas vezes por dia. Carbidopa/L-dopa, 10 a 100 mg/dose três vezes por dia, também pode ser usada.

O diazepam diminui a contratura muscular, auxiliando na diminuição da injúria muscular e tratamento da hipertermia. Pode ser associado à bromocriptina na dose de 0,1 a 0,4 mg/kg por via intravenosa ou oral.

O bloqueio neuromuscular estará indicado em casos graves para reduzir a atividade muscular e a consequente produção de calor. O uso de bloqueadores neuromusculares que agem na placa motora (pancurônio, vecurônio) é a estratégia para tal. Nesses casos será necessário suporte respiratório artificial.

A necessidade de tratamento é em torno de cinco a sete dias, mas a avaliação clínica constante pode levar à suspensão das medicações em prazos mais curtos ou até mais longos.

A eletroconvulsoterapia também é uma opção de tratamento, sendo a única que tem ação sobre a hipertermia, os efeitos extrapiramidais e sobre a doença psiquiátrica que eventualmente tenha motivado o uso de neurolépticos. Pelo elevado risco de colapso circulatório, os pacientes elegidos para essa modalidade devem ter baixo risco cardiovascular e não devem ter respondido a outras modalidades de tratamento farmacológico.

Outros métodos descritos para a redução da temperatura corporal são a diálise peritoneal e a circulação extracorpórea, mas há apenas descrições anedóticas de sucesso com tais procedimentos.

Nenhum tratamento está definido como padrão para a síndrome, mas a base do tratamento está na redução da temperatura e da rigidez mus-

cular, dessa forma minimizando a insuficiência renal decorrente da deposição de mioglobina nos rins. A devida proteção das vias aéreas é essencial, pois pneumonia aspirativa é causa importante de piora do prognóstico.

PROGNÓSTICO

Exceto na síndrome neuroléptica maligna, em que as síndromes tóxicas relacionadas aos neurolépticos têm mortalidade baixa, estimada em menos de 1%, a introdução de neurolépticos de segunda geração (ou atípicos) gerou expectativa de redução dos casos de distonias agudas (síndromes extrapiramidais) e síndrome neuroléptica maligna, mas somente há evidências totalmente convincentes desse resultado para as síndromes distônicas. Quanto aos problemas cardiovasculares, observa-se pouca redução no risco de eventos adversos. No Brasil, os problemas extrapiramidais predominam sobre os cardiovasculares, provavelmente pelo maior uso de neurolépticos de primeira geração. A associação do uso de neurolépticos com álcool, outros sedativos e o trauma associado são fatores que pioram o prognóstico dos pacientes.

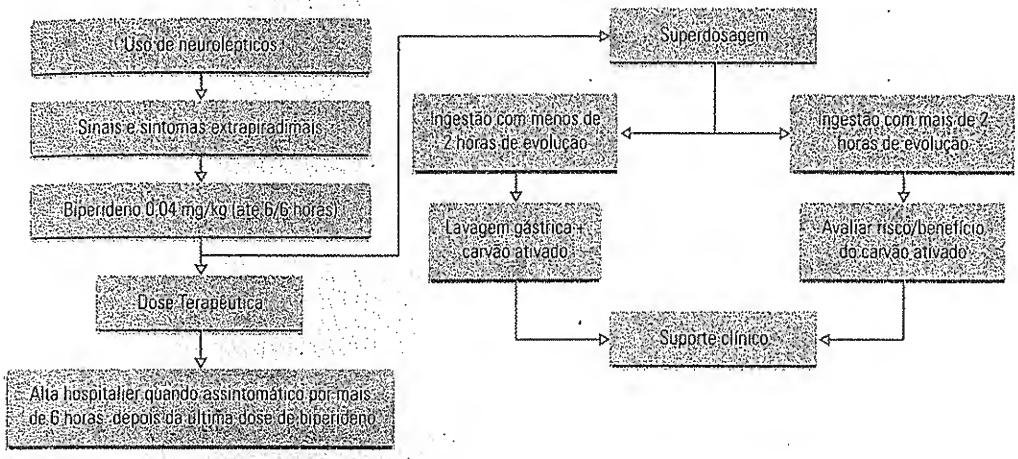


Figura 12.1 Tratamento da intoxicação leve por neurolépticos.

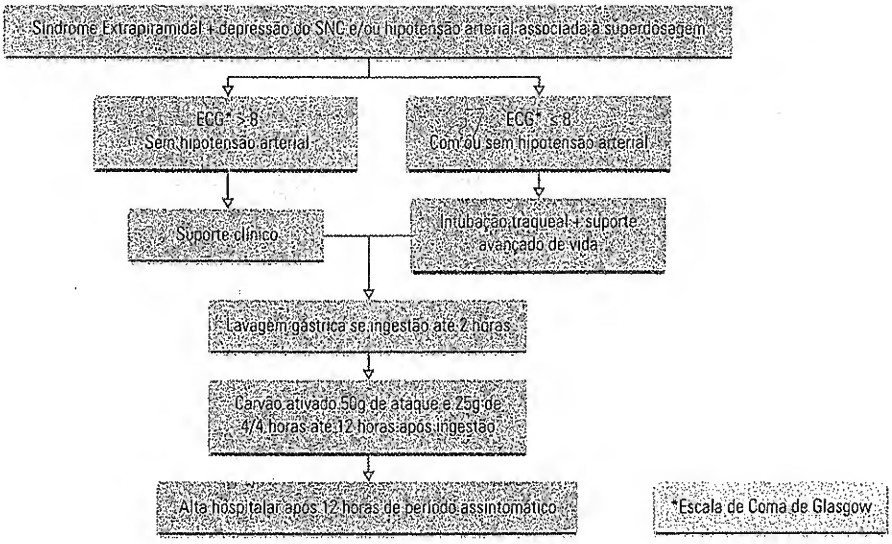


Figura 12.2 Tratamento da intoxicação grave por neurolépticos.

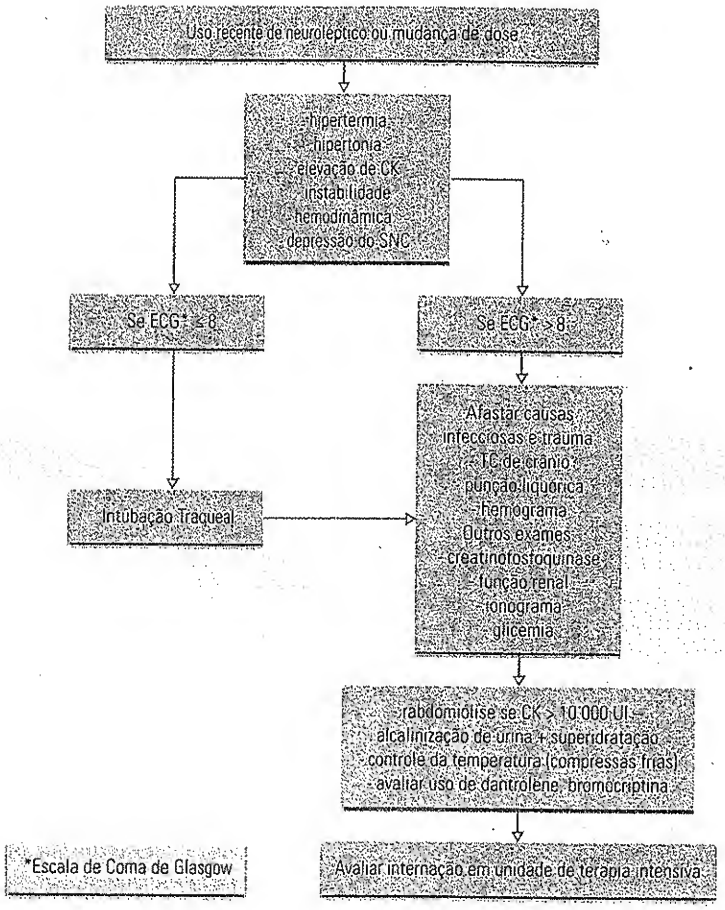


Figura 12.3 Abordagem da síndrome neuroléptica maligna.

REFERÊNCIAS

1. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Ninth edition. New York: McGraw-Hill, 399-430, 1996.
2. Baldessarini, RJ. Fármacos e o tratamento de distúlbios psiquiátricos. In Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE, Ruddon RW, Molinoff PB. Goodman & Gilmanes As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 253-287, 1991.
3. Burns M. Antipsychotic drugs. In: Haddad LM, Shannon MN, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia: WB Saunders, 628-41, 1998.
4. Burns MJ, Linden CH. Antipsychotic Poisoning. In: Rippe JM, Irwin RS, eds: Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine, 6rd ed. Philadelphia, 1525-38, 2008.
5. Curley FJ, Irwin RS. Disorders of temperature Control part II: Hypertermia. In: Rippe JM, Irwin RS, eds: Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine, 6rd ed. Philadelphia, 787-803, 2008.
6. Caroff SN MD, Mann SC MD. America Neuroleptic Malignat Syndrome, In: Medical Clinics of North; 77(1):185-202, 1993.
7. Carol RS, Linden CH. Neuroleptic agents. In: Rippe JM, Irwin RS, Cerra FB. Intensive care medicine. Boston: 1640-7, 1996.

8. Goldfrank, LR, Bresnitz EA, Lewin NA. Antipsychotic Agents In: Goldfrank, LR *et al.* eds: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 5th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 413-419, 1990.

9. Kearney, TE. Haloperidol. In: Olson KR. Poisoning and drug overdose. Stamford: Appleton & Lange, 101-3, 1999.

10. Knight ME, Roberts RJ. Phenothiazine and butyrophenone intoxication in children. Pediatr Clin North Am. 1986 Apr;33(2):299-309.

11. Rosen DS, Wax PM. Antipsychotic agents. In: Vicelllio P. Emergency toxicology. Philadelphia: Lipincott-Raven, 805-16, 1998.

12. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, *et al.* 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. Clin Toxicol (Phila). 2006;44(6-7):803-932.

13. Ngo A, Ciranni M, Olson KR. Acute quetiapine overdose in adults: a 5-year retrospective case series. Ann Emerg Med. 2008 Nov;52(5):541-7.

14. Magdalan J, Wasyko-Smolarek M, Antonczyk A, *et al.* [Intoxications with atypical antipsychotic drugs--data of the Acute Intoxication Unit in Wroclaw]. Przegl Lek. 2004;61(4):392-6.

15. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. Cmaj. 2005 Jun 21;172(13):1703-11.

16. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, *et al.* Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med. 2005 Dec 1;353(22):2335-41.

17. Levine, M. MD, Burns, M.J. MD: antipsychotic agents *in* Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose, 4th Ed. Saunders 2007.

18. Golf, D.C. MD, Freudenreich, O. MD, Henderson, D.C. MD: Antipsychotic Drugs *in* Stern: Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry, 1st ed. 2008.

19. Dallas P. Seitz, M.D. Sudeep S. Gill, M.SC., M.D., FRCPC. Neuroleptic Malignant Syndrome Complicating Antipsychotic Treatment of Delirium or Agitation in Medical and Surgical Patients: Case Reports and A Review of the Literature. Psychosomatics vol 50, issue 1; January-February 2009.

20. Tan HH, Hoppe J, Heard K. A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. Am J Emerg Med. 2009 Jun;27(5):607-16.

A
um
três
rata
imp

Aran

Araneísmo e Acidentes com Lacraias e Piolhos de Cobra

13

Délio Campolina
Mariana Borges Dias
Alberto Sissao Sato
Adebal de Andrade Filho

As aranhas são aracnídeos. Pertencem ao filo dos artrópodes, que se constitui por mais de um milhão de espécies. Este filo divide-se em três subfilos, *Trilobita*, *Mandibulata* e *Chelicerata*, e este último em várias classes, sendo mais importantes as dos aracnídeos e a dos insetos. A classe dos aracnídeos (*Arachnida*) apresenta duas ordens de interesse médico, que são a das aranhas (*Araneae*) e a dos escorpiões (*Scorpionidae*). No Quadro 13.1 pode-se verificar a sistemática das aranhas para melhor compreensão.

Quadro 13.1 Classificação das aranhas de interesse médico

Filo: *Arthropoda*	Subfilo: *Chelicerata*	Classe: *Arachnida* (aracnídeos)	Ordem: *Araneae* (aranhas)
Subordem: *Araneomorphae* Grupo: *Labidognatha*		Subordem: *Mygalomorphae* (caranguejeiras) Grupo: *Orthognatha*	
Gênero	Principais Espécies	Gênero	Principais Espécies
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Loxosceles	*L. gaucho* *L. intermedia* *L. laeta* *L. anoma* *L. similis* *L. amazonica*		
Sicarius	*S. [illegible]* *S. [illegible]* *S. [illegible]*		
Latrodectus	*L. curacaviensis* *L. mactans* *L. geometricus*		

Existem mais de 30 mil espécies de aranhas descritas, sendo que apenas algumas exceções não são venenosas. A grande maioria, entretanto, não tem a capacidade de causar danos aos seres humanos, por possuírem quelíceras muito frágeis, não conseguindo penetrar na pele, ou pelo fato de seu veneno ser ativo apenas contra insetos ou roedores ou em quantidade muito pequena.

As aranhas têm o corpo dividido em cefalotórax e abdome. Possuem aparelho inoculador de peçonha, denominado quelícera, na porção anterior do cefalotórax (os ferrões têm orientação transversal em relação ao eixo longitudinal do corpo, exceto os da caranguejeira, que são paralelos ao eixo longitudinal). Seus corpos são formados por artículos móveis e exoesqueleto de quitina.

Vivem em buracos de barrancos, sob madeira, pedras, restos de construção, em troncos de árvores, em depósitos, em teias bastante elevadas do solo, dentro das casas, nos armários, roupas, etc. É importante chamar a atenção para o fato de que as aranhas que fazem teias geométricas, bem definidas geralmente não são responsáveis por acidentes com potencial gravidade envolvendo seres humanos.

A mais alta incidência de acidentes provocados por aranhas ocorre entre os meses de outubro e maio, devido a diversos fatores, como ciclo reprodutivo, mais mobilidade com o clima mais quente, mais exposição das vítimas e desalojamento provocado pela água das chuvas.

É possível que a frequência de acidentes com aranhas seja bem mais significativa que o notificado, tendo em vista que na maioria das vezes são leves e o paciente nem chega a procurar atendimento médico. Segundo dados do SINAN, atualizados em junho de 2012, foram notificados no Brasil, em 2011, 137.421 casos de acidentes por animais peçonhentos, sendo 36.341 de araneísmo. Destes, foram relatados 8.089 casos como causados por aranhas do gênero *Loxosceles*, 3.993 como *Phoneutrias*, 103 como *Latrodectus*, 7.348 ignorados ou não informados e 6.615 de outras espécies. No Serviço de Toxicologia de Minas Gerais (CIAT-BH) do Hospital João XXIII, em Belo Horizonte, foram atendidos no ano de 2011: 2.190 casos de acidentes com animais peçonhentos, sendo 178 atribuídos a ofidismo peçonhento, 1.314 a escorpionismo; 136 a araneísmo (21 a aranha marron), 302 a lagartas e 255 a abelhas, vespas, marimbondos e formigas. Nos estados do Sul, as espécies identificadas que causaram mais acidentes foram as *Loxosceles*, sendo o maior notificador o estado do Paraná. No Sudeste predominaram as *Phoneutrias*. Observa-se, na região da Grande Belo Horizonte, crescente número de acidentes com aranhas marrons, que já são responsáveis por quase 15% dos atendimentos por acidentes com aranhas. Verifica-se também que o estado de Minas Gerais apresentou o mais alto número de acidentes por *Latrodectus*, provavelmente por *Latrodectus geometricus*, conforme ocorre no centro de referência CIAT BH. Em várias regiões do Brasil também se apura crescimento do número de acidentes com aranha do gênero *Loxosceles*. O número de notificações especialmente com identificação é, entretanto, incompleto, dificultando a definição das espécies prevalentes. No mesmo ano no Brasil, foram notificadas 14 mortes pelo agravo, sendo seis por aranha marrom e sete com origem ignorada, não informada ou outras espécies.

ARANHAS DE INTERESSE MÉDICO NO BRASIL

Entre as aranhas de interesse médico, serão citadas apenas as mais importantes, seja pela gravidade, pela frequência do acidente ou pela necessidade de se fazer diagnóstico diferencial, já que a abordagem poderá ser diferente para cada gênero.

Torna-se importante, portanto, o reconhecimento das principais aranhas, pois o tratamento e o prognóstico dos casos vão depender do diagnóstico preciso. As aranhas mais importantes são as pertencentes à subordem *Araneomorphae* (aranhas verdadeiras), representada pelos gêneros *Phoneutria*, *Loxosceles*, *Latrodectus* e *Lycosa*; e a subordem *Mygalomorphae* (caranguejeiras), representada pelos gêneros *Grammostola* e *Vitalius*, entre outros. Outras aranhas são capazes de produzir acidentes, alguns bem peculiares, como picada de lábio ou língua por "aranha da uva" e outros mais inespecíficos devido à compressão contra o corpo, porém de pouco interesse médico por seu potencial de gravidade ainda inexistente ou desconhecido.

O padrão de distribuição dos ocelos (olhos) é útil como dados para identificação quando

o animal é encaminhado com a vítima. Não são exclusivos na identificação, porém, de maneira geral, conseguem distinguir os principais tipos de aranhas que causam os acidentes de interesse médico. No Quadro 13.2 são apresentadas as características básicas para a identificação das aranhas e no Quadro 13.3 as fotos dos ocelos das principais aranhas de interesse médico, conforme desenhos esquemáticos. Outra característica importante é a posição das quelíceras, que são transversais ao eixo do corpo na subordem *Araneomorphae* e longituginais (paralelas) nas *Mygalomorphae*, ajudando na identificação das aranhas de interesse médico.

Quando não se conta com os animais, que às vezes são trazidos pelos pacientes, pode-se tentar identificá-los a partir de dados coletados na anamnese dirigida e exame físico, podendo-se seguir um algoritmo para orientação dessa tarefa (Figura 13.1).

As picadas por *Loxosceles* e por *Latrodectus* geralmente ocorrem nas partes cobertas do corpo, quando as aranhas encontravam-se nas roupas, enquanto as picadas de *Phoneutrias* acontecem mais nos pés e nas mãos. As aranhas do gênero *Loxosceles* são de porte pequeno, com poucos e minúsculos pelos no corpo e de coloração marrom variando do claro ao escuro, dependendo do período da muda e da espécie. Uma característica visível a olho nu é a proporção das patas, sendo o segundo par maior que todos os outros, principalmente em machos, que possuem as patas mais alongadas (Figura 13.2).

ACIDENTES POR *LOXOSCELES* (ARANHA MARROM)

Os acidentes loxoscélicos serão abordados em capítulo específico, por sua importância em gravidade e número (capítulo 37).

ACIDENTES POR *PHONEUTRIA* (ARANHA ARMADEIRA)

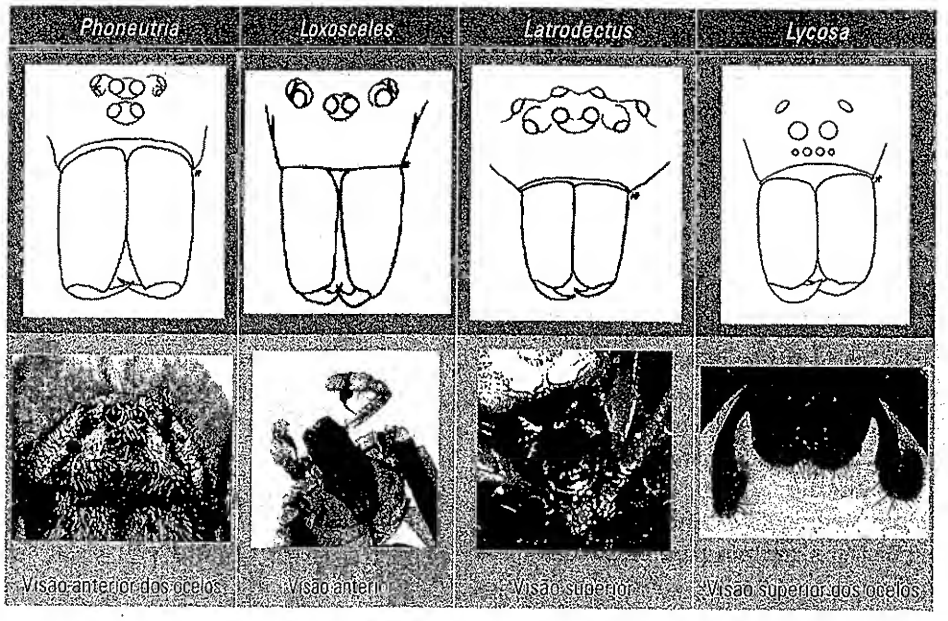
São popularmente conhecidas como aranhas armadeiras ou saltadeiras. Apoiam-se nas patas traseiras, levantando as dianteiras quando molestadas, numa atitude agressiva de defesa e de ataque (Figura 13.3).

Quadro 13.2 Características básicas para a identificação das aranhas de interesse médico

Aranha	Características	Disposição dos olhos		Teia
Phoneutria (aranha armadeira)	Grandes, robustas, com envergadura de até 15 cm, 4 a 6 cm de corpo, pelos cor marrom-acinzentados, quelíceras transversais marrom avermelhadas	2 4 2		Não constroem
Loxosceles (aranha marrom)	[illegible]	6		Irregulares
Latrodectus (viúva-negra)	Pequenas, envergadura de até 3 cm, abdômen globular de cor vermelha e preta, quelíceras transversais	4		Constroem teias irregulares de aspecto cotonoso
Lycosa (tarântula)	Médias, envergadura [illegible]	[illegible]		Não constroem
Mygalomorphae (caranguejeira)	Grandes, até 30 cm de envergadura, negras peludas (pelos grosseiros), quelíceras longitudinais, quase paralelas	4		Não constroem

* A disposição dos olhos refere-se ao posicionamento ântero-posterior em relação às quelíceras; ** Disposição em pares.

Quadro 13.3 Disposição dos ocelos em aranhas de interesse médico



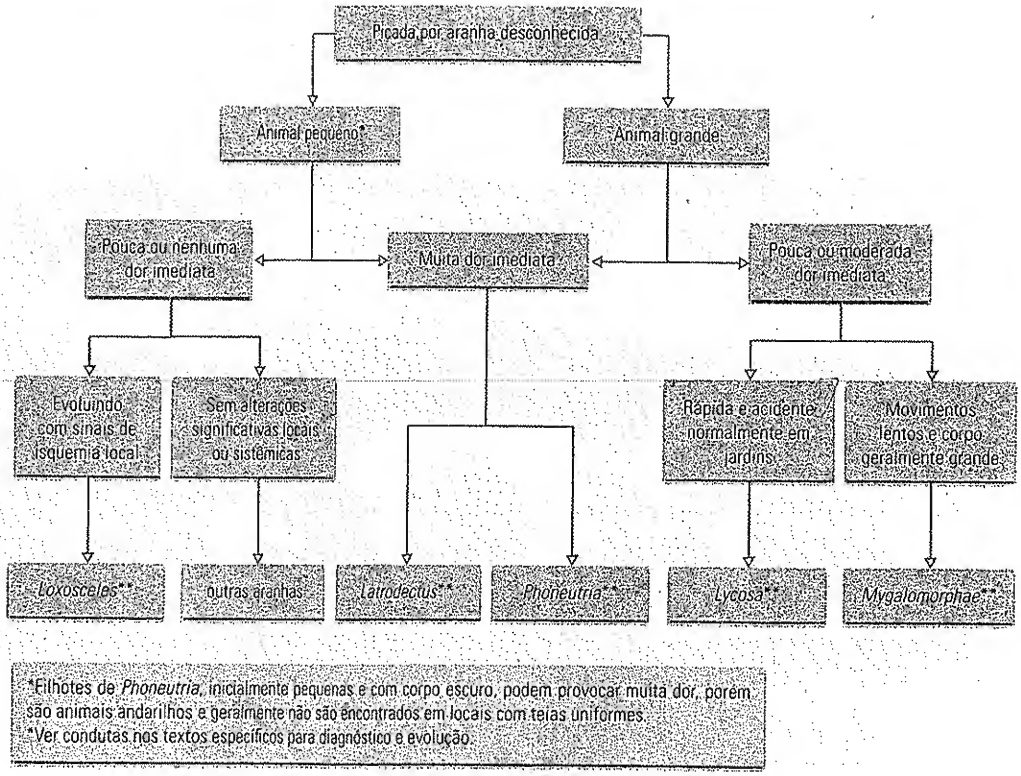


Figura 13.1 Algoritmo para diagnóstico de picada de aranha desconhecida.

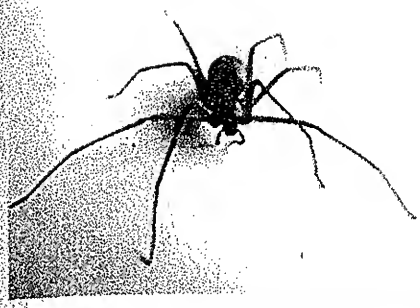


Figura 13.2 Aranha marrom (*Loxosceles*).

Figura 13.3 Aranha armadeira. Fonte: Roberto Moura.

São muito rápidas quando atacam e podem dar saltos. São grandes, embora menores do que as caranguejeiras, com as quais costumam ser confundidas. Medem aproximadamente 5 cm de corpo e 10 a 15 cm de envergadura. Seus pelos são acinzentados e curtos; possuem manchas claras nas patas e duas fileiras de pontos claros ao longo do abdome. Apresentam oito olhos, dispostos em três fileiras: dois anteriores, quatro medianos e dois posteriores. As armadeiras vivem em ambiente peridomiciliar e domiciliar, abrigando-se em tocas, buracos em paredes e pisos, bananeiras, cascas de árvores, entulhos, interior de sapatos, armários, cortinas e roupas. Têm hábito noturno. De suas ootecas podem nascer mais de 1.000 filhotes de uma vez. As principais espécies de *Phoneutria* estão distribuídas nos estados das regiões Sudeste e Sul (*P. nigriventer*), Norte (*P. reidyi*, *P. keyserlingi* e *P. fera*), Bahia (*P. bahiensis*) e região Centroeste (*P. boliviensis*).

Sua peçonha tem ação neurotóxica, causa alterações nos canais iônicos (ativação e retardo da inativação dos canais de sódio, cálcio e potássio, induzindo a despolarização das fibras sensitivas, musculares, terminações nervosas motoras e autonômicas, liberando catecolaminas). Além disso, pode provocar o aumento de permeabilidade vascular e, consequentemente, edema causado pela ação das cininas liberadas pelas bradicininas (sistema calicreina tissular). São descritas três frações neurotóxicas no veneno das aranhas armadeiras, denominadas PhTx1, PhTx2 e PhTx3, com diferenças de ações entre elas, mas responsáveis pelos efeitos neurotóxicos observados pela ação da peçonha. Uma quarta fração, Phx4, foi também isolada, mas com ação muito forte apenas para insetos, sendo, inclusive, descrita como fração inseticida. Essas frações, quando purificadas, possuem ainda várias outras frações, cada uma com ações definidas. A peçonha das *Phoneutrias* tem sido muito estudada, inclusive para uso medicamentoso, como, por exemplo, para disfunção erétil. Descrições detalhadas das frações e seu mecanismo de ação podem ser consultados nas referências mais específicas. A picada da armadeira na maioria dos casos causa apenas dor intensa imediata, com ou sem irradiação. Devido ao seu tamanho, costumam deixar marcas de inoculação, como pode ser observado na Figura 13.4.

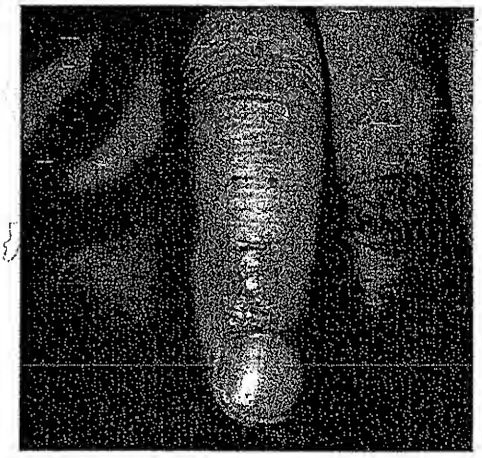


Figura 13.4 Local de picada de aranha armadeira.

EXAMES COMPLEMENTARES

As alterações laboratoriais são inespecíficas e ajudam pouco na identificação do agente agressor, apesar da importância das análises no diag-

nóstico diferencial. Para o acompanhamento dos casos graves, podem ser solicitados os seguintes exames: hemograma, glicemia, ionograma, eletrocardiograma seriado e radiografia de tórax. Podem ser encontrados: leucocitose, hiperglicemia, arritmias e sinais sugestivos de edema agudo de pulmão. Esses exames deverão ser solicitados nos casos de mais gravidade.

CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO

Os acidentes com as aranhas armadeiras geralmente são de pouca gravidade, apresentando apenas dor no local da picada. Os sinais locais, quando presentes, são discretos: eritema, edema e duas pequenas lesões causadas pelas quelíceras/ferrões (correspondem a 90% dos acidentes e são classificados como leves). Esses casos classificados como leves são tratados com analgésicos comuns, via oral ou injetável, anti-inflamatório não hormonal, via intramuscular ou intravenosa ou opioides (meperidina, nalbufina ou morfina), dependendo de sua intensidade e refratariedade ao tratamento. A anestesia local da picada é muito útil, pois boa parte das dores é de difícil controle com analgesia, podendo, inclusive, provocar náuseas e sudorese por sua intensidade (falseando acidente moderado). Além disso, tem efeito imediato, mas deve ser aplicada juntamente com a analgesia, devido à sua curta duração. O anestésico utilizado de preferência é a lidocaína a 2% sem vasoconstritor (1,0 a 4,0 mL) em infiltração no local da picada, bloqueio local ou troncular, podendo ser repetido até duas vezes, se necessário, em intervalos de até 1 hora. Em casos de dores fortes não responsivas a analgésicos comuns, poderá ser útil a administração de cinco ampolas de SAAr.

No acidente moderado (em torno de 9% do total dos casos) a dor é mais intensa e aparecem náuseas, vômitos, dor abdominal, sialorreia, ansiedade, agitação psicomotora, sudorese, hipertensão arterial e taquicardia. Deve-se lembrar que alguns desses sintomas podem decorrer de dores intensas em geral. Assim, uma boa analgesia e/ou bloqueio anestésico pode ajudar na melhor classificação dos casos, evitando uso desnecessário de soro antiaracnídico (SAAr) que, como os outros soros heterólogos, podem desencadear reações de hipersensibilidade, anafiláticas ou anafilactoides. A soroterapia específica está indicada nesses casos classificados como moderados, sendo cinco ampolas de SAAr, por via intravenosa, sem diluição (infusão em 10 a 20 minutos). Apenas em raros casos tem sido utilizado SAAr no CIAT de Belo Horizonte, mesmo com significativa número de acidentes.

No acidente classificado como grave (relatado em aproximadamente 1% do total em literatura, porém, dificilmente descrito nos serviços de referência para esses acidentes), o paciente pode apresentar, além dos sinais e sintomas já citados, priapismo, hipotensão arterial, choque, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, convulsões e coma. Deve-se instituir suporte respiratório e circulatório, se necessário. Os efeitos cardíacos que evoluírem com alterações cardíacas importantes como arritmias, baixo fluxo coronariano e hipertensão podem ser tratados com propranolol.

A antissepsia local está indicada em todos os acidentes, com o objetivo de se evitar infecção secundária, apesar de pouco prevalente. Acredita-se que as notificações de casos graves em adultos ocorrem principalmente quando casos com dores muito fortes e/ou refratárias à analgesia são classificados erroneamente como graves. Como o veneno tem semelhanças com o veneno do escorpião, espera-se que os casos graves fiquem quase que restritos aos acontecidos com crianças. Nesses casos, a monitorização é difícil, exigindo manejo de vários fármacos para tratamento das alterações cardiovasculares desenvolvidas, devendo ser realizada, se possível, em unidade de tratamento intensivo.

Além desses cuidados, aplicam-se 10 ampolas de SAAr IV, que como qualquer soro heterólogo deve ser realizado o mais rápido possível após o acidente e em ambiente com recursos para tratamento de possível reação ao soro.

A observação hospitalar deverá ser de pelo menos três horas nos casos leves, seis horas nos moderados e 24 horas quando a soroterapia for necessária Devem-se tomar os mesmos cuidados observados na soroterapia heteróloga utilizada para o tratamento de acidentes com outros animais peçonhentos (ver capítulo sobre Ofidismo).

O Quadro 13.4 sintetiza os parâmetros utilizados para a classificação e tratamento dos acidentes provocados por armadeiras.

Quadro 13.4 Classificação e tratamento dos acidentes provocados por *Phoneutria sp.*

Classificação	Manifestações clínicas	Tratamento
Leve	[illegible]	[illegible]
Moderado	Manifestações anteriores por mais intensas, sudorese, náuseas e vômitos ocasionais, agitação. Pode apresentar [illegible]	5 ampolas de soro antiaracnídico, além do tratamento sintomático. Observação por pelo menos 24h
Grave	Manifestações anteriores, sudorese profusa, dor mais intensa, vômitos frequentes, choque, edema pulmonar	[illegible]

Adaptado de: Fundação Nacional da Saúde, 1998.

PROGNÓSTICO

O prognóstico, na maioria das vezes, é bom e a morte é extremamente rara. Foram referenciados 15 óbitos na literatura brasileira de 1926 a 1996. Apesar desse reduzido número, crianças abaixo de seis anos, pacientes desnutridos e idosos devem ser observados com mais rigor.

ACIDENTES POR *LATRODECTUS*

As aranhas da espécie *L. curacaviensis*, conhecidas como "viúva-negra", são pequenas, com cerca de 2,0 cm de envergadura e 1,0 a 1,5 cm de corpo, sendo o macho ainda menor (mais ou menos 0,5 cm). Com o tamanho reduzido, dificilmente um macho consegue penetrar a pele humana com suas quelíceras, fazendo com que os acidentes ocorram praticamente apenas pelas fêmeas. Podem ser pretas com faixas vermelhas disformes no abdome, sendo por isto também conhecida com "flamenguinha", por analogia às cores da camisa do time de futebol (Figura 13.5). Entre as *Latrodectus*, é a espécie que causa acidentes mais graves.

A *Latrodectus geometricus* (também conhecida como viúva marrom) tem o corpo marrom com desenhos geométricos claros, às vezes com pequenos pontos escuros no abdome superior, daí seu nome, e com uma mancha em formato de ampulheta de cor laranja-avermelhada na face ventral do abdomen (Figura 13.6); é a espécie mais comum e com a maior distribuição geográfica nacional.

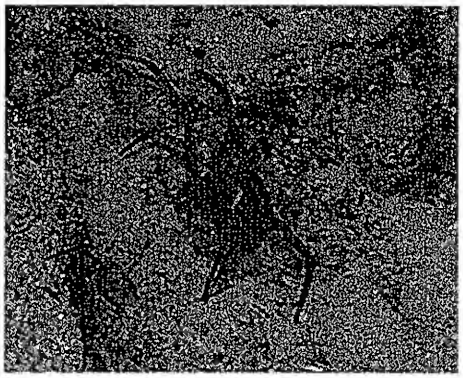


Figura 13.5 *Latrodectus curacaviensis.*

A *Latrodectus mactans* pode ter o corpo negro com formas geométricas centrais do abdome de cor vermelha. São as maiores causadoras de acidentes na Argentina; podem ser encontradas no Brasil, mas sem dados recentes significantes em nosso país.

São descritas dezenas de espécies de *Latrodectus*, sendo, porém, a *geometricus* e a *curacaviensis* as de mais importância em nosso país. Fazem teia geralmente ligando arbustos ao chão ou em cantos e frestas de domicílios para captura de suas presas. Costumam se alojar sob cadeiras, mesas e bancos dentro de casa e no peridomicílio. Encontram-se por todo o Brasil, principalmente no litoral e sertão, mas o acidente não é muito comum, apesar de sua ampla distribuição. É uma aranha dócil; apresenta a característica de recolher as patas, enrolar-se como defesa. Atualmente, o maior notificador de casos graves é a Bahia, onde os relatos envolvem a *L. curacaviensis*. Estados do Sul e Sudeste notificam a maioria dos casos brasileiros, porém quase na totalidade leves e poucos moderados, por serem predominantemente pela espécie *L. geometricus*.

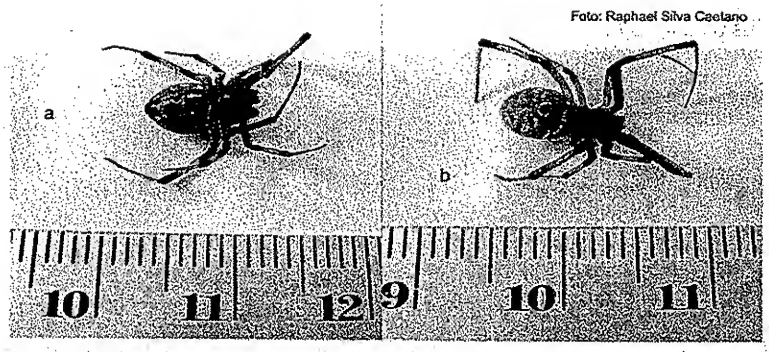


Figura 13.6 Foto ventral e dorsal da *L. geometrica*.

PROPRIEDADES DA PEÇONHA E SINTOMATOLOGIA

Sua peçonha tem ação neurotóxica potente, de efeito central e periférico. Provoca dor importante por ação nas terminações nervosas sensitivas. A peçonha é composta de substâncias como peptídios, fosfodiesterase, hialuronidase e a importante fração neurotóxica alfa-latrotoxina, que é mais específica para os vertebrados, sendo pouco efetiva contra os insetos. Libera os neurotransmissores adrenérgicos e colinérgicos por ação no sistema nervoso autônomo, levando também a alterações nos canais de sódio e potássio. É uma toxina pré-sináptica. Despolariza os neurônios por aumento de cálcio intracelular e estímulo da exocitose. Age por mecanismos cálcio-dependentes ou independentes. A sintomatologia inicia logo após a picada (15 a 60 minutos), com dor local intensa, sudorese, mialgia, eritema escleral, câimbras, dor abdominal, arritmias cardíacas, fasciculações musculares, contrações espasmódicas dos membros e convulsões, nos casos graves. Podem ser observadas, também, lesões urticariformes e linfoadenomegalia satélite.

A *L. geometricus* pode possuir veneno ativo em igual potência ao de suas parentas, porém se acredita que a dificuldade de inoculação da mesma e seu comportamento pouco agressivo sejam responsáveis por poucos acidentes importantes. Casos com sinais neurotóxicos evidentes são relatados nos acidentes com esse animal, mas a maioria ainda apresenta apenas sintomas locais. Algumas vezes, o prurido provocado pela peçonha provoca o aparecimento de infecção secundária causada pelo ato de coçar. Mais estudos e melhores notificações são importantes para o melhor entendimento da importância médica das *L. geometricus*, tão disseminadas em nosso país.

EXAMES COMPLEMENTARES

As alterações são inespecíficas: leucocitose, hiperglicemia e alterações eletrocardiográficas (fibrilação atrial, bloqueio átrio-ventricular e sinais sugestivos de isquemia), que podem persistir por até 10 dias.

TRATAMENTO

O tratamento é sintomático: analgésicos (dipirona ou até opiáceos, em caso de dor intensa), benzodiazepínicos, anticolinesterásicos e o soro específico nos casos graves, indicado principalmente nas faixas etárias extremas. O gluconato de cálcio (10 mL a 10%, que pode ser repetido a cada quatro horas, se necessário) está indicado em casos de espasmos musculares importantes, porém carecendo de estudos de eficácia. O soro anti*Latrodectus* neste ano de 2012, encontra-se em fase de produção, mas ainda não está disponível, existindo o soro produzido na Argentina dificilmente disponível. Sua administração é por via intramuscular, dose de uma a duas ampolas. Está indicada até 48 horas após a picada e a melhora do paciente ocorre em até três horas. Os casos classificados como graves devem permanecer em ambiente hospitalar por 24 horas, pelo menos.

Como o soro não se encontra disponível, apesar da literatura latino-americana orientar o seu uso, não se conta de rotina com ele, tornando o tratamento do araneísmo por *Latrodectus*, até o momento, suportivo. O Quadro 13.5 sintetiza a classificação e o tratamento dos acidentes provocados por viúva negra.

Quadro 13.5 Classificação e tratamento dos acidentes provocados por *Latrodectus*

Classificação	Manifestações clínicas	Tratamento
Leve	Dor local, edema, eritema, dorsese, dor nos membros, [illegible]	Sintomático: analgésicos, [illegible] cálcio, observação [illegible]
Moderado	Além dos sintomas anteriores: dor abdominal, sudorese generalizada, ansiedade/agitação, mialgia, dificuldade de deambulação, cefaleia e tontura, hipertermia	Sintomático: analgésicos e sedativos. Específico: soro anti-*Latrodectus* – uma ampola intramuscular
Grave	Todos os anteriores, mais: taquicardia, hipertensão arterial, [illegible] quio, sonolência, náuseas e vômito, sialorreia, retenção urinária, fácies latrodectísmica, contratura facial, [illegible]	Sintomático: analgésicos e sedativos. Específico: soro anti-*Latrodectus* – um ou [illegible] ampolas intramuscular

Adaptado de: Fundação Nacional da Saúde, 1998.

ACIDENTE POR *LYCOSA* (*SCAPTOCOSA*) – ARANHA DE JARDIM

São conhecidas popularmente como "tarântulas", aranha lobo, aranha de jardim e aranha de grama. Medem 3 cm de corpo e 5 cm de envergadura quando adultas. Em seu abdome há o desenho de uma seta negra (Figura 13.7); apresenta oito olhos distribuídos em três filas, sendo quatro anteriormente, dois medianos e dois posteriores. Vivem geralmente em domicílios, gramados e jardins, sendo responsáveis por muitos acidentes, mas de pouca gravidade.

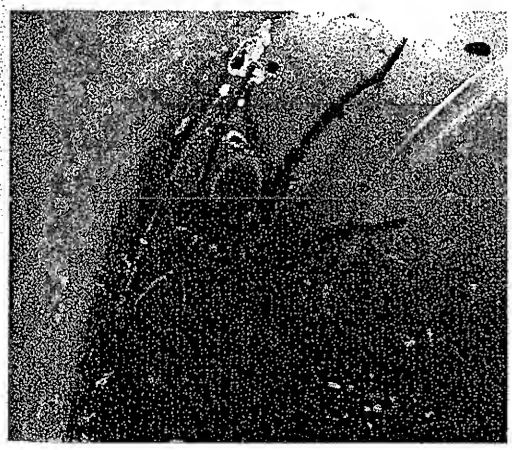


Figura 13.7 Aranha *Lycosa* (Tarântula).

PROPRIEDADES DA PEÇONHA E SINTOMATOLOGIA

A peçonha apresenta peptídeos e propriedades proteolíticas, embora geralmente não cause lesões, além de conter fração neurotóxica que age no SNC e periférico. Os alvos são os canais de potássio dependentes de voltagem, sódio e cálcio. O veneno das *Lycosas* brasileiras é pouco potente.

Os sinais e sintomas são discretos na maioria dos casos de acidentes, representados por dor, eritema e edema leves (menos de 20% dos casos) e pruridos. A ação proteolítica do veneno pode levar à necrose superficial, mas isso é extremamente raro, muito menos importante que a observada no acidente pela *Loxosceles*. Entretanto, além do número de casos, tem importância no diagnóstico diferencial do acidente com *Phoneutria sp.* e *Loxosceles sp.*

TRATAMENTO

O tratamento é realizado com analgésicos comuns e cuidados com o local da picada (limpeza com antissépticos). Pode ocorrer infecção secundária, que deverá ser tratada de forma convencional.

ACIDENTE PROVOCADO POR *MYGALOMORPHAE*

As aranhas dessa subordem são as "caranguejeiras", que possuem vários gêneros, entre eles *Grammostola, Panphobeteus* e *Vitalius*. Os principais representantes são densamente cobertos por pelos de cor negra, podendo alcançar até 30 cm de envergadura (Figura 13.8).

Vivem em hortas e em matas, mas costumam também adentrar nos domicílios. Seus ferrões são alinhados paralelamente ao seu eixo longitudinal, geralmente muito forte, o que serve também de distinção das outras aranhas peçonhentas. Não possuem veneno com atividade importante para a espécie humana.

Quando picam o homem, provocam leve quadro de dor local (a dor é causada pelo trauma da picada, pois se trata de animal de porte considerável), sem outros sinais e sintomas sistêmicos. Os pelos dessa aranha, principalmente os da região abdominal, em contato com a pele desencadeiam reação de hipersensibilidade com prurido, exantema e, às vezes, tosse. Podem também provocar broncoespasmo, principalmente em pessoas alérgicas. As caranguejeiras esfregam o corpo com as patas traseiras, liberando os pelos. No Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII não existem registros de casos graves provocados por caranguejeiras.

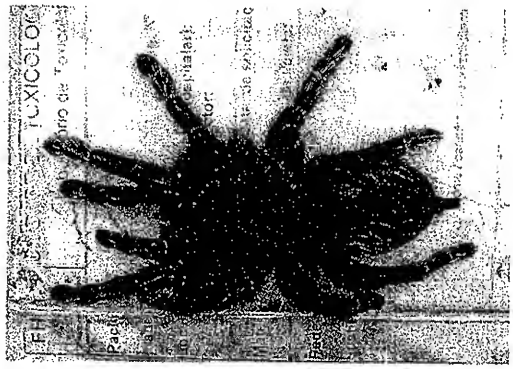


Figura 13.8 Aranha caranguejeira.

TRATAMENTO

Limpeza do local da picada com água e sabão e aplicação de antissépticos. Os analgésicos comuns e anti-histamínicos são indicados quando ocorrem dor e reações alérgicas, respectivamente. Em casos mais graves, apesar de muito raros, podem ser usados adrenalina e corticoide.

PREVENÇÃO DE ACIDENTES PROVOCADOS POR ARANHAS

- manter a limpeza da casa, procurando evitar permanência de insetos, que são os alimentos preferidos pelos aracnídeos;
- retirar do peridomicílio entulhos e folhas secas;
- manipular com cuidado material de construção e madeiras;
- verificar o interior das roupas e calçados antes do uso;
- vedar buracos e frestas das paredes e dos assoalhos das casas;
- observar com cuidado os cachos de bananas e as laranjas antes de colher;
- manter os gramados aparados;
- ter sempre em mãos o endereço do serviço de saúde mais próximo que possui soros específicos;
- tomar cuidado ao manipular folhas acumuladas, entulhos, lenhas, palhas e outros materiais.

LACRAIAS E PIOLHOS DE COBRA

Os artrópodes da classe *chilopoda* de interesse médico, são representados pelas lacraias, também conhecidas por centopeias ou escolopendras. Não devem ser confundidas com " lacráu", que é um nome popular do escorpião em algumas regiões do Brasil. Elas estão distribuídos em todo o mundo. São descritas cerca de 3.000 espécies de lacraias, sendo que a mais conhecida é a *Scolopendrea gigantea*, que pode chegar a medir mais de 20 cm. Elas têm forma achatada, a cabeça é convexa, com antenas frontais e possuem um par de presas de veneno no primeiro segmento do corpo. Logo atrás, encontram-se 21 ou mais segmentos portadores de um par de patas cada. A cor destes animais varia: marrom avermelhado (mais comum), verdes, amarelos, azuis e, às vezes, apresentam listras em todo o corpo. As presas são transversais, a exemplo das quelíceras das aranhas com veneno ativo no ser humano. (Figuras 13.9 e 13.10).

Figura 13.9 Lacraia.

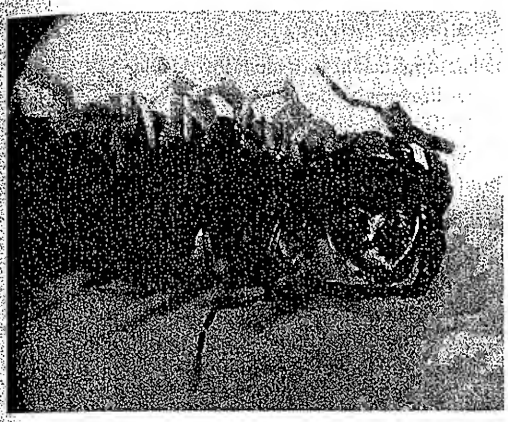


Figura 13.10 Presas da lacraia.

As lacraias vivem em lugares úmidos e escuros, como hortas, pomares, entulhos, cascas de árvores e troncos, garagens, porões e casas abandonadas. Não se conhece bem a composição do veneno, mas possui, principalmente, ação local. As vítimas deste acidente geralmente relatam dor logo após a picada, seguida do aparecimento de pontos de inoculação, área eritematosa e discreto edema no local da picada. Alguns casos podem evoluir com necrose, mas é um relato raro de literatura. As manifestações sistêmicas são decorrentes da ansiedade e da dor: cefaleia, náuseas e vômitos. Raramente, ocorre rabdomiolise, que pode levar a insuficiência renal. Os acidentes não são muito frequentes e geralmente, apresentam baixa gravidade. O tratamento é baseado em medidas de antissepsia e na retirada de pequenos fragmentos das garras de veneno que podem permanecer no local da picada. Para analgesia, pode ser usada dipirona ou paracetamol até opioides, dependendo da intensidade da dor. Raramente é necessário desbridamento cirúrgico. Não há soro específico.

Os animais conhecidos como piolhos de cobra ou gongolo também são artrópodes, porém da classe *diplopodes*. São descritas mais de 7.500 espécies, distribuídos em todo o mundo. Apresenta segmentos duplos no tórax, com dois pares de pernas cada. Têm o corpo cilíndrico, de consistência endurecida, impregnado com sais de cálcio, de coloração marrom, alaranjada ou negra (Figura 13.11).

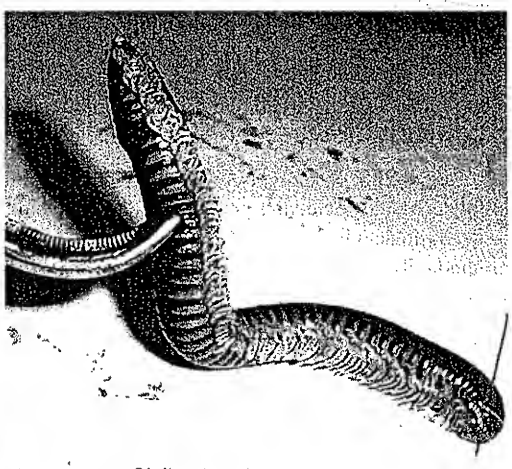


Figura 13.11 Piolho de cobra.

Os piolhos-de-cobra também vivem em ambientes úmidos e escuros, sob entulhos, cascas de árvores e folhagens. Eles produzem uma secreção tóxica que funciona como fator de proteção contra predadores. Não possuem aparelho inoculador especializado. Quando esta substância, que tem ação cáustica, entra em contato com o ser humano, pode provocar dor e necrose superficial. Este contato ocorre principalmente ao vestir o calçado, onde o animal encontrava-se alojado, esmagando-o, podendo ocorrer também no corpo, ao deitar, provocando no local uma coloração marrom arroxeada. A coloração que pode provocar a ida do paciente ao hospital, devido confusão com hematomas ou necroses, desaparece depois de alguns dias espontaneamente(Figura 13.12). Entretanto, a maioria absoluta dos casos não passa de impregnação da pele, sem outros sintomas ou apenas com leve ardor. O tratamento é baseado em limpeza local e sintomático quando necessários. Como qualquer agente cáustico ou irritante, quando ocorrer contato com os olhos, proceder a lavagem copiosa com soro fisiológico ou água, com os cuidados da descontaminação ocular padronizada.

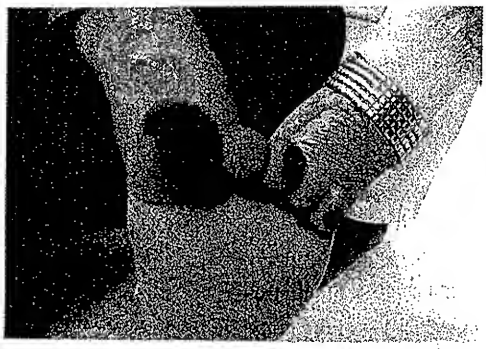


Figura 13.12 Lesão causada por piolho de cobra.

REFERÊNCIAS

1. Amaral CFS, Rezende NA. Tratamento das Complicações dos Acidentes por Animais Peçonhentos. In Barraviera B. Venenos Animais: uma Visão Integrada. Rio de Janeiro: EPUC, 1994:345-360.
2. Andrade Filho A, Lima, HFCA. Acidentes provocados por animais peçonhentos. In: Couto, RC, Botoni, FA, Serufo, JC *et al.* Emergências Médicas e Terapia Intensiva. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 787-808, 2005.
3. Andrade Filho, A, Valente, JR. Acidentes Provocados por Animais Peçonhentos In: Melo, MCB, Nunes, TA, Almeida, CT. Urgência e Emergência Pré-Hospitalar. Belo Horizonte: Folium Editorial, 187-198, 2009.
4. Andrade Filho A, Guerra SD. Animais peçonhentos. In: Guerra SD, Hermeto MV, Moura AD, Ferreira FL. Manual de emergências. Belo Horizonte: Folium Editorial, 251-268, 2010.
5. Barraviera B, Machado JM. Araneísmo. In Barraviera B. Venenos Animais: uma Visão Integrada. Rio de Janeiro:EPUC, 1994:313-319.
6. Borges MH, Lima ME, Stankiewicz M, Pelhate M, Cordeiro MN, Beirão PSL; Structural and functional diversity in the venon of spiders of the genus *Phoneutria. In:* Lima ME, Pimenta AMC, Martin-Euclaire MF, Zingali RB, Rochat H. Animal Toxins: State of the Art- Perspectives in Health and Biotechnology. Editora UFMG Belo Horizonte 2009.
7. Bucharetch F. Acidentes por Phoneutria (foneutrismo). In Schvartsman S. Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos. 2ª ed. São Paulo: Savier, 1992:196-201.
8. Bucher WS. In Bucherl W, Buckley EE. Venomous Animals and Their Venoms, Vol. III, Venomous Invertebrates. New York:Academic Press, 1971:197-199.
9. Campolina D, Cardoso MFEC. Aspectos Epidemiológicos das Intoxicações e Aciden-tes por Animais Peçonhentos Atendidos no Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII. Rev Med Minas Gerais 2000, 10:2-7.
10. Campolina, D., Dias, M.B. Acidentes provocados por contatos com animais peçonhentos. *In:* Borges RD, Rothschild HA, Atualização Terapêutica 2005: Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento. 22 ed., São Paulo: Artes Médicas, 2005: 1, p.983-93.
11. Campolina D ; Caetano R.S. ; Cardoso, MFEC. Acidentes por Animais Peçonhentos. *In:* Marco Tulio Baccarini Pires; Sizenando Vieira Starling. (Org.). Manual de Urgências em Pronto-Socorro. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2010, v., p. 874-906.
12. Campolina D, Andrade Filho A, Dias MB. Acidentes Provocados por Animais Peçonhentos. In Freire E. Trauma: A Doença dos Séculos. Ed. Atheneu. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, 2001; 168 (1)2305-21.
13. Campolina D, Sato AS, Dias MB. Acidentes provocados por contatos com animais peçonhentos; cap 2; Parte 1-Urgências sistêmicas In: de Prado// Ramos//Valle Atualização Terapêutica – Urgências e emergências, Coord. Ed. Dario Birulini//Álvaro Nagib Atallah, Edit Artes Médicas Ltda 2012/13
14. Campos JA, Costa DM, Oliveira JS. Acidentes por Animais Peçonhentos e Prevenção da Raiva Humana. In Leão E, Corrêa EJ, Viana MB, Mota JAC. Pediatria Ambulatorial. 3ª ed. Belo Horizonte: Cooperativa Editora e de Cultura Médica, 1998:479-488.
15. Cardoso, J.L.C, Wen, F.H., França, F.O.S., Málaque, C.M.S, Haddad Jr., V. Animais Peçonhentos no Brasil — Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. 1 ed., São Paulo: Sarvier, 2003.
16. França FOS, Fan HW. Acidentes por Lycosa e por Caranguejeira. In Schvartsman S. Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos. 2ª ed. São Paulo:Savier, 1992:207-610.
17. Fundação Nacional da Saúde. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Brasília:Ministério da Saúde, 2001.
18. Goddard J, Upshaw S, Held D, *et al.* Severe reaction from envenomation by the brown widow spider, Latrodectus geometricus (Araneae: Theridiidae). South Med J. 2008 Dec;101(12):1269-70.
19. Lewin NA, Goldfrank LR. Arthropods. In Goldfrank LR, Florenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS *et al.* Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 4th ed. Stanford: Appleton & Lange, 1990:801-809.
20. Lucas SM. Aranhas de Interesse Médico no Brasil. In Schvartsman S. Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos. 2ª ed. São Paulo: Savier, 1992:189-196.

21. Martins, R. e Bertani, R. The non-amazonian species of the Brazilian wandering spiders of the genus *Phoneutria* Perty 1833 (Aranae: Ctenidae) with the description of a new species. Zootaxa, v.1, n.36, 2007.

22. Mulle LD, Ramos C. Mygalormophae (caranguejeira). In Nicolella A, Barros E, Torres JB, Marques MG. Acidentes com Animais Peçonhentos – Consulta Rápida. Porto Alegre:Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1997:137-138.

23. Mulle LD. Quilópodes (lacraia, centopeia). In Nicolella A, Barros E, Torres JB,Marques MG. Acidentes com Animais Peçonhentos – Consulta Rápida. Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1997:175-176.

24. Reyes-Lugo M, Sánchez T, Finol HJ, Sánchez EE, Suárez JA, Guerrero B, Rodríguez-Acosta A. Neurotoxic Activity and Ultrastructural Changes in Muscles Causea by Brown Spider *Latrodectus* geometricus Venom, Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 51(2):95-101, March-April, 2009.

25. Santos WF. Venenos Aracnídeos: Bioquímica e Farmacologia. In Barraviera B. Venenos Animais: uma Visão Integrada. Rio de Janeiro:EPUC, 1994:243-249.

26. Travassos Filho LP, Moraes RHP, Veiga RMO. Principais Insetos Peçonhentos. In Soerensen B. Acidentes por Animais Peço-nhentos – Reconhecimento, Clínica e Tratamento. São Paulo:Editora Atheneu, 2000: 76-84.

27. Ubick, D. & Dávilla, D. S. Ctenidae *In:* D. Ubick; P. Paquin; P. E. Cushing & V. Roth. (Org.). Spiders of North America: an Identification Manual: American Arachnological Society, p. 189-191, 2005.

28. Watkins JB; Properties and toxicities of animal venoms; In Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons; 7th Ed. Mc Grow Hill 1083-1102-2008

M
Trata
men
port
meta
caus
arser
a inc
com
nado
arsên
ído
crost
cinc
clusi
prin
vulc
(
tamb
Desc
enve
do fo
por
da h
reis,
utili
em
men
algu
As b

Arsé

Arsênio 14

Gilberto Tadeu Nable
Délio Campolina

Muitas dúvidas ainda existem sobre o arsênio, mesmo em meios de melhor nível cultural. Trata-se de um metaloide (apesar de ser comumente associado ao grupo dos metais pesados), portanto, com propriedades de metais e não metais. É também conhecido como arsênio, por causa de seus compostos e tradução do inglês *arsenic*. A forma mais encontrada na natureza é a inorgânica, combinada com outros elementos como cloro, oxigênio e enxofre. Quando combinado com carbono e hidrogênio, é denominado arsênio orgânico. Ele existe fartamente distribuído pelos solos em diversos tipos de rocha. Na crosta terrestre, sua concentração é de duas a cinco partes por bilhão (PPB) e está presente, inclusive, na água de algumas fontes, sendo um dos principais meios da exposição humana. Águas vulcânicas podem ter alta concentração.

O arsênio é considerado "o rei dos venenos"; também sendo classificado como cancerígeno. Desde a história antiga tem se relacionado com envenenamentos. Na mitologia grega, o deus do fogo, Hephaestus, teria morrido envenenado por arsênio. Utilizado criminalmente ao longo da história, envenenou numerosos aristocratas, reis, tiranos, inimigos, cônjuges e amantes. Foi utilizado há mais de 2.400 anos na Grécia e em Roma como agente terapêutico. Provavelmente, milhões de pessoas intoxicaram-se em algum nível por arsênio em seu uso medicinal. As bases de numerosos conceitos modernos de quimioterapia derivam dos trabalhos de Ehrlich sobre compostos orgânicos do arsênio. Atualmente, tem sido usado como trióxido de arsênio, de forma restrita, para tratamento da leucemia promielocítica aguda (LPA).

O arsênio é classificado pela *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) do *U.S. Department of Health and Human Services-Public Health Service* como o mais tóxico de todos os elementos, seguidos pelo chumbo e mercúrio.

Seu malefício depende de vários aspectos, como dose, duração e forma de exposição, exposição concomitante, idade, sexo, situação nutricional, estilo de vida e estado de saúde.

Principais usos e aplicações: é usado na indústria de vidro e pigmentos, de semicondutores, de fundição, na preservação da madeira (arsenato de cromo e de cobre – uma família intoxicou-se ao usar madeira impregnada como lenha), em várias ligas metálicas, em medicamentos veterinários, misturado nas rações para aves e suínos (crescimento e controle de enteropatias), fabricação de baterias (ligas), em pesticidas e em sais que produzam chamas multicoloridas. É comum em usinas elétricas a partir do carvão, nas minerações de ouro, cobre, prata, cobre, níquel, antimônio e chumbo. Pode contaminar água superficial e subterrânea e ser metabolizado em forma orgânica, principalmente arsenobetaina nos peixes e frutos do mar. O uso como praguici-

das provocou elevado número de intoxicações por absorção de poeiras, resíduos, alimentos e água contaminadas, facilitando também o uso criminal. Por esses motivos essa aplicação foi praticamente banida, restando apenas raros produtos ainda em uso. Existem milhares de pontos de rejeito de exposição ao arsênio no mundo. Pode-se expor ao arsênio por via oral, respiratória ou dérmica.

Pelos seus efeitos deletérios ao ser humano, a concentração aquosa permitida tem sido reavaliada em todo o mundo. No Canadá, o nível caiu de 50 para 25 µg/L inicialmente, sendo no momento de 5 µg/L. Nos EUA, de 50 para 10 µg/L, concentração também utilizada atualmente no Brasil. A exposição crônica a baixos níveis de As pode levar a acúmulo nos tecidos, principalmente pele, cabelos e unhas, ocasionando hiperpigmentação e ceratose. No Brasil, estudos no Quadrilátero Ferrífero, Vale do Ribeira e Região Amazônica revelaram que a população não está exposta a níveis excessivos de As, com a concentração raramente excedendo 10 µg/L. Nesses locais de mineração, entretanto, principalmente por meio da poeira e água, dependendo do clima e chuva, podem ocorrer exposições importantes, se não forem tomadas medidas especiais preventivas e de mitigação, recuperando e isolando áreas para interromper o ciclo (Figura 14.1).

Os frutos do mar – moluscos e mariscos – podem conter significativas concentrações de arsênio. Dado importante na prática, pois o seu consumo pode resultar em níveis urinários de 200 a 1.700 mcg/l, que persiste por até 48 horas. Porém, não há riscos elevados, pois são arsenicais orgânicos (também conhecidos como *fish arsenic*), considerados praticamente atóxicos, embora estudos venham demonstrando toxicidade mesmo nas formas orgânicas. Existem três formas de mais interesse médico, pela sua toxicidade: sais pentavalentes (arsenatos), trivalentes (arsenitos) e gás arsina. Na crosta terrestre e na maioria dos alimentos apresenta-se na forma pentavalente, sendo menos tóxico que os sais trivalentes. Entretanto, a cada dia tem-se demonstrado que pode ocorrer no organismo vivo a biotransformação de uma forma em outra, alterando o destino do As e sua toxidade. É desaconselhável para mulheres grávidas a ingestão de peixes maiores, predadores que, sendo carnívoros, apresentam mais concentração de arsênio, que deve ser evitado, por sua ação carcinogênica e possivelmente mutagênica.

A arsina é formada pela hidrólise do arsenato metálico ou pela ação de ácidos sobre os compostos arsenicais. É produzida e usada na indústria eletrônica de semicondutores, aparecendo, sob certas condições, de maneira espontânea no meio ambiente. É um gás não irritante e sem cor, com cheiro de alho. Inalação de 250 ppm pode causar a morte dentro de 30 minutos. Um dos mais altos riscos do arsênio é o fato de que os seus sais são geralmente sem cheiro e sabor marcantes, facilitando seu uso em envenenamentos suicidas, criminosos e acidentais.

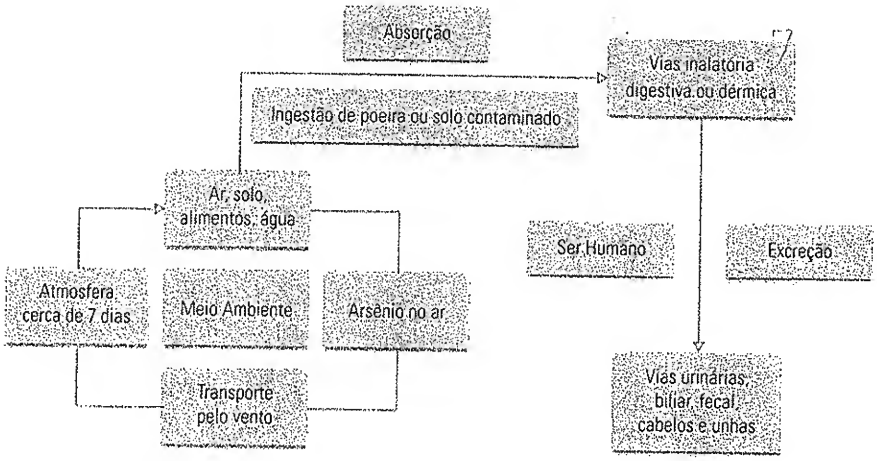


Figura 14.1 Ciclo do arsênio.

FARMACOLOGIA

Os arsenicais pentavalentes são hidrossolúveis, sendo rapidamente absorvidos através das mucosas. A absorção depende, também, da forma física do produto. A inalação de compostos arsenicais, por exemplo, resulta em níveis séricos significativos. Em circunstâncias usuais, 1 mg de arsênio é ingerido diariamente. Depois de absorvido ele se localiza nos eritrócitos, combinando-se com a hemoglobina, atravessando com dificuldade a barreira hematoencefálica. A redistribuição ocorre de maneira rápida. O arsênio deixa o espaço intravascular dentro de 24 horas, localizando-se inicialmente no fígado, rins, baço, pulmão e trato gastrintestinal. Duas ou quatro semanas depois ele se incorpora à pele, unhas e cabelos, ligando-se aos grupos sulfidrila da ceratina.

É excretado principalmente pelos rins. O arsenato é reduzido nas células tubulares para a forma mais tóxica de arsenito.

Os mecanismos de toxicidade dos compostos arsenicais são os mesmos e sua potência depende da forma ingerida e da conversão, *in vivo*, para arsenito. A mais importante maneira pela qual ele exerce sua atividade tóxica é a partir da combinação reversível com grupos sulfidrila (Figura 14.2). Muitos sistemas enzimáticos são vulneráveis e resultam em depleção dos estoques de energia, distúrbios em vários sistemas metabólicos e morte celular. Provoca a inibição de separação do DNA; participa da metilação do DNA; e forma espécies reativas de oxigênio. Bioquimicamente, o arsênio impede, também, a utilização da tiamina, resultando num quadro clínico similar à deficiência dessa vitamina. O As III inibe a respiração mitocondrial. O As V compete com o fosfato no sistema de transporte. O monometil arsônico (MMA) e o dimetil arsínico (DMA) podem se acumular nos tecidos mais que espécies de As inorgânico e espécies metiladas V. Há necessidade de mais estudos para o esclarecimento total do mecanismo de formação de espécies de oxigênio reativo, do estresse oxidativo e também da resposta cinética, pois a exposição ao arsênio não apresenta relação linear dose/efeito.

Figura 14.2 Mecanismo de ação do arsênio no grupamento sulfidrila.

O gás arsina (AsH_3) é uma poderosa hemolisina e sua ação tóxica não é encontrada em outros arsenicais. Age pela depleção dos estoques do glutation eritrocitário, que resulta em instabilidade da membrana, e anemia hemolítica intensa. Em alguns indivíduos, reduzida exposição pode causar sérias reações hemolíticas, que geralmente evoluem para a insuficiência renal com hemoglobinúria. A tríade de dor abdominal, hematúria e escurecimento da pele é sugestiva do envenenamento por arsina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

EXPOSIÇÃO AGUDA

Os sintomas de intoxicação aguda ocorrem dentro de 30 minutos após a exposição. Entretanto, podem demorar várias horas se os compostos forem ingeridos junto com alimentos. A dose letal é, provavelmente, de 200 a 300 mg de trióxido de arsênio, que é o composto mais tóxico. Devido à variável tolerância individual, já foram relatados casos graves com 20 mg e recuperação de pessoas que teriam ingerido até 10 gramas. Inicialmente percebe-se odor de alho na respiração, associado a xerostomia e disfagia. Abruptamente instala-se quadro de náuseas, vômitos, cólica abdominal, câimbras musculares, parestesias nos membros inferiores, sede e diarreia aquosa profusa. Observa-se vasodilatação generalizada associada à perda de fluidos para o exterior e para o terceiro espaço, graus variados de colapso circulatório e consequente insuficiência renal. A intoxicação aguda, devido às propriedades mitogênicas desse veneno, produz alterações hepáticas sugestivas – aumento peculiar da atividade mitótica hepatocítica – que pode ser de auxílio no diagnóstico histopatológico. A cianose e as convulsões são achados terminais. O arsênio, sendo cardiotóxico, frequentemente resulta em alterações eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QT, *torsade de pointes* e fenômeno de ondas T e U alternantes). Uma a três semanas após a exposição, em alguns casos em questão de horas, surgem as manifestações da neuropatia periférica: fraqueza muscular e parestesias nas plantas dos pés e palma das mãos, que progridem de modo proximal. As parestesias podem ser dolorosas, descritas como queimação, e distribuídas como em meia ou em luva. O quadro

pode confundir-se com a síndrome de Guilain-Barré. Todavia, o envolvimento de pares cranianos, frequente nessa última síndrome, raramente é encontrado na neuropatia do arsênio. Mas para não contraditar a divisa "nem nunca, nem sempre", de toda prática médica, existe um relato de paralisia facial associada à pancreatite aguda em um caso de intoxicação.

As clássicas linhas de Aldrich-Mee aparecem cinco semanas depois que o arsênio foi ingerido. São estrias brancas e transversais, localizadas nas unhas, que avançam um milímetro a cada semana, permitindo o cálculo aproximado do tempo da exposição.

O bloqueio dos processos oxidativos celulares resulta em extenso dano capilar, a lesão fundamental do envenenamento por arsênio, o que explica adequadamente as principais características observadas no quadro clínico agudo: hipovolemia grave e baixo débito cardíaco.

O arsênio cruza a barreira placentária e o envenenamento durante a gravidez pode causar morte fetal intrauterina.

EXPOSIÇÃO CRÔNICA

A inalação de arsênio inorgânico industrial é a maior causa de envenenamento crônico. A rouquidão e a perfuração do septo nasal são típicas da prolongada exposição ao arsênio branco – em fumaça ou em pó – pelas suas propriedades corrosivas. O comprometimento gastrintestinal é menos proeminente nos casos de intoxicação crônica. Hiperceratose palmar e plantar, áreas de hiperpigmentação (melanose por arsênio) e hipopigmentação, dermatite alérgica, alopécia difusa e edema periorbital são achados comuns. O exame neurológico pode demonstrar polineuropatia simétrica envolvendo fibras sensitivas e motoras, com atrofia muscular e paralisias. A encefalopatia do arsênio pode assemelhar-se muito à síndrome de Wernicke-Korsakoff. A intoxicação crônica está associada a graves distúrbios hematológicos: anemia normocrônica e normocítica, ponteado basófilo (também presente na intoxicação pelo chumbo), sendo que leucopenia e plaquetopenia são quase universais. Há casos descritos de má-absorção intestinal, cirrose e gangrena de extremidades (conhecidas como doença dos pés pretos).

Trabalhos recentes têm mostrado sua atuação no desenvolvimento de diabetes *mellitus*.

Os compostos arsenicais são claramente carcinogênicos e estão associados a câncer múltiplo de pele (doença de Bowen, carcinoma de Merkel), angiossarcoma hepático e carcinoma de células escamosas do pulmão. Essas lesões podem aparecer até décadas depois do contato.

EXAMES COMPLEMENTARES

Embora métodos para medir a concentração de arsênio no sangue estejam disponíveis, o melhor teste é a excreção urinária em 24 horas. Normalmente as pessoas excretam menos de 20 mcg/dia. Resultado acima de 100 mcg reflete, de modo geral, intoxicação. Pode ser realizado em amostra única fazendo-se a correção pela creatinina. É importante relembrar que o consumo de ostras, até 2-3 dias antes do teste, pode provocar resultados, mas decorrentes de arsênio betaina, geralmente sem complicações para o paciente.

A análise laboratorial mais adequada, sensível e específica é realizada pelos métodos de espectrometria de absorção atômica por geração de hidretos ou plasma ou forno de grafite. Os equipamentos para essas metodologias, entretanto, são muito caros e de manejo muito especializado, estando poucas vezes disponíveis em serviços de urgência ou em convênios com resultados rápidos.

Como o teste é difícil, testes qualitativos na urina, bem simples, podem ser feitos diante de uma provável intoxicação aguda. São testes muito antigos do início do século XX, com pouca sensibilidade e especificidade, mas podem ter alguma valia na ausência dos outros métodos.

- Teste de *Gutzeit*: adicionar algumas gotas de ácido sulfúrico concentrado e alguns grânulos de zinco elementar a 5 mL de urina. Cobrir o tubo com filtro de papel, ao qual se acrescentaram duas gotas de solução de nitrato de prata a 1%. O escurecimento do papel indica a produção local de arsina e, portanto, alta concentração de arsênio na urina.
- Teste de *Reinsch*: também indica presença de arsênio por mudança de cor.
- Teste de *Vasak* e *Sediveck*: melhor que os dois anteriores, mas abandonado por usar a substância cancerígena piridina.

Pequenas concentrações nos cabelos (preferencialmente da região púbica) e unhas podem

ser detectadas por espectrofotometria de absorção atômica. São usadas em toxicologia forense, principalmente em cadáveres com suspeita de envenenamento.

Como o arsênio é radiopaco, sua existência no trato gastrintestinal pode ser avaliada por meio de radiografias, o que pode ajudar no diagnóstico diferencial. Entretanto, achado negativo não afasta a intoxicação (Quadro 14.1).

Quadro 14.1 Indicadores biológicos de exposição ao arsênio

	Normal	Exposição excessiva
Sangue total	<10 mcg/l	>50 mcg/l
Urina	<50 mcg/l	>100 mcg/l
Cabelo	<1 mcg/l	

No envenenamento por arsina não existe exame laboratorial específico. Os resultados podem mostrar hipercalemia e vários distúrbios hidroeletrolíticos (provocados por vômitos). A determinação da hemoglobina livre no plasma, hemoglobina e hematócrito ajuda nas decisões sobre transfusões. É obrigatório o controle dos níveis de ureia e de creatinina.

TRATAMENTO

A principal ameaça no envenenamento agudo por arsênio é a perda intensa de líquidos. Torna-se fundamental administrar fluidos por via IV, promovendo reposição volêmica e hidratação adequada, com atenção para o balanço hidroeletrolítico. É importante a utilização de sonda vesical de demora para acompanhamento de débito urinário e a monitoração da pressão venosa central (PVC). Deve-se administrar oxigênio e tratar o choque, se necessário, com drogas vasoativas (dopamina, noradrenalina). O paciente recebe também monitoração cardíaca para detectar arritmias e miocardiopatia tóxica (inversão de onda T e alongamento do intervalo QT, principalmente).

Se a ingestão aconteceu há menos de duas horas, deve-se realizar a descontaminação com lavagem gástrica, tomando-se as precauções habituais de proteção das vias aéreas. O uso do carvão ativado é controverso, devido à sua discutível capacidade de adsorção do arsênio.

Para quelação do arsênio, utilizam-se atualmente o dimercaprol (BAL) ou seus alternativos, o ácido 2-3 dimercaptosuccínico (DMSA), ácido 2-3dimercapto-1-propanosulfonico(DMPS) – esses alternativos dificilmente estão disponíveis no Brasil – e a penicilamina, embora polêmica.

O dimercaprol ou BAL (*British anti-Lewisite*) é o antídoto para os envenenamentos por arsênio. Foi desenvolvido durante a Segunda Guerra Mundial para anular os efeitos do lewisite, gás vesicante produzido pelos alemães. Acelera a eliminação de arsênio pelos rins, porque possui grupos sulfidrila em sua molécula, pelos quais o arsênio tem grande afinidade, provocando sua quelação (Figura 14.3). É encontrado em ampolas de 1 mL, na concentração de 100 mg/mL, em substância oleosa, sempre administrado por via intramuscular. A dose utilizada é de 2,5 a 5,0 mg/kg/dose de seis em seis horas por dois dias e, a seguir, de 12/12 horas por 10 dias ou conforme necessidade. Em até metade dos casos podem aparecer efeitos colaterais: náusea, cefaleia, sudorese, salivação, rinorreia, hemólise em pessoas deficientes em G6PD, quelação de metais essenciais quando o tratamento é demorado, febre, taquicardia e hipertensão. Entretanto, esses sintomas são agudos e muitos desaparecem em 30 a 90 minutos. Alguns respondem aos anti-histamínicos, que podem ser dados antes da aplicação do antídoto.

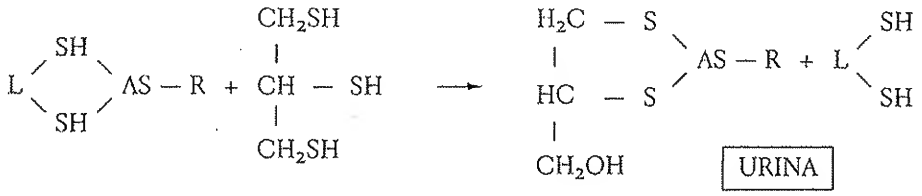


Figura 14.3 Mecanismo de ação do BAL.

O BAL não é efetivo no envenenamento por arsina, que responde à expansão de volume, alcalinização da urina (manter o pH em torno de 7,5, evitando a deposição de hemoglobina), hemodiálise e transfusões. Com níveis de hemoglobina livre acima de 1,5 g/dL deve ser considerada a exsanguineotransfusão.

O uso do BAL está indicado nos pacientes que apresentam concentrações urinárias de arsênio acima de 200 mcg/L e com presença de manifestações moderadas a graves. O período de uso varia conforme cada caso, mas pode estender-se a vários dias, sendo também indicada, embora polêmico, a penicilamina mais alguns dias após interrupção do BAL.

Apesar de muito difundido o uso de quelante, ele é também bastante polêmico. A eficácia terapêutica mesmo nos casos crônicos pode estar associada a efeitos nocivos. É imprescindível boa avaliação do risco-benefício. Experiências mostram que a efetividade dos quelantes na intoxicação aguda é muito dependente da precocidade da administração, sendo pouco efetivo após algumas horas (Quadro 14.2).

Quadro 14.2 Dosagens recomendadas de BAL no envenenamento por arsênio

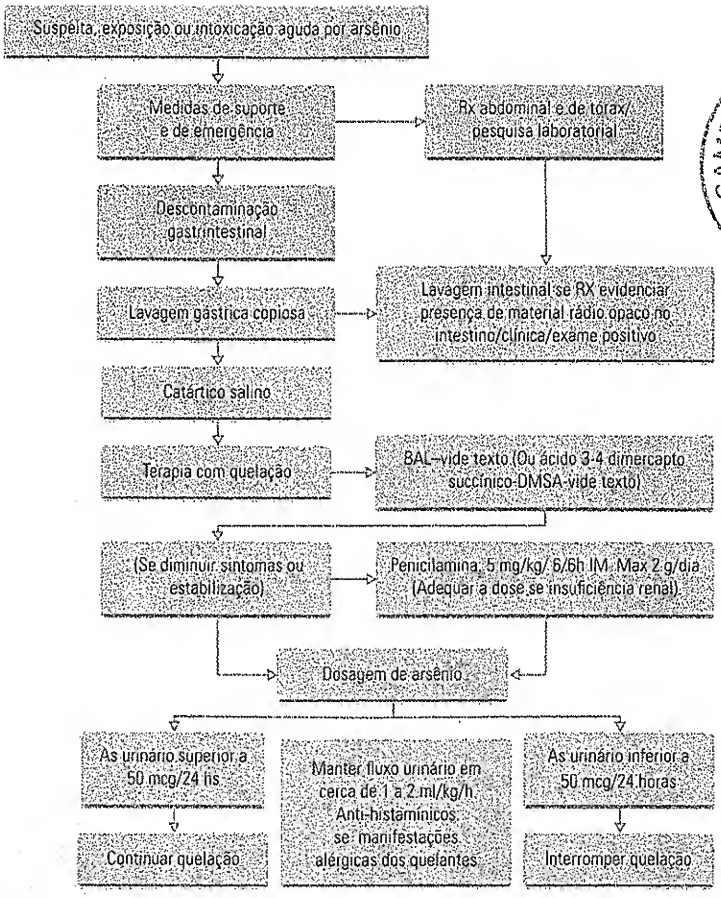
Componentes	Intoxicação grave	Intoxicação moderada
Nos primeiros dois dias	3 mg/kg de 4/4 horas	2,5 mg/kg de 6/6 horas
No terceiro dia	3 mg/kg de 6/6 horas	3 mg/kg de 12/12 horas
Nos próximos 10 dias ou até recuperação	3 mg/kg de 12/12 horas	2,5 mg/kg ao dia

A terapia deve ser descontinuada quando os níveis urinários caírem abaixo de 50 mcg no exame de urina de 24 horas. É importante orientar o tratamento pelas dosagens seriadas da excreção renal.

O ácido 2,3 – dimercaptosuccínico ou succímero (Chemet®) – é apresentado em comprimidos de 100 mg. As doses são de 10 mg/kg/dose a cada 8/8 horas por quatro dias, seguido de 10 mg/kg/dose a cada 12/12 horas por mais 10 dias. Períodos livres de 14 dias entre as quelações ajudam a diminuir os efeitos colaterais. Os mais frequentes são: náusea, vômitos, diarreia, flatulência e dor abdominal, elevações transitórias das enzimas hepáticas e fosfatase alcalina, *rash*, prurido, odinofagia, rinorreia, parestesias, trombocitose e eosinofilia. Os casos leves a moderados de intoxicação arsenical devem ser tratados com essa droga. O objetivo é o mesmo daquele com o BAL: diminuir a excreção de arsênio para <50 mcg/dia na urina de 24 horas. Tem a grande vantagem e a comodidade da administração oral e apresenta menos efeitos colaterais.

D-penicilamina tem sido questionada modernamente para quelar o arsênio, devido aos seus graves efeitos colaterais, entretanto, alguns casos foram relatados como efetivos em casos de ingestão de altíssimas doses de arsênio, associado a outros quelantes e procedimentos. Nestes casos, houve necessidade de remoção cirúrgica, pois a quantidade grande, aderida à parede do estômago, diagnosticado na radiografia de tórax, não seria retirada por quelação. A remoção, nesses casos, é o único procedimento que dá chance de sobrevida ao paciente. Houve uso de BAL, remoção cirúrgica e penicilamina após interrupção do BAL até redução dos índices laboratoriais para níveis seguros.

No caso de insuficiência renal, está indicada a hemodiálise. Quanto mais cedo o antídoto for administrado, maiores serão as chances de boa resposta, princípio válido para toda terapêutica de quelação.



CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

Figura 14.4 Intoxicação por arsênio.

REFERÊNCIAS

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. department of health and human services; Public Health Service, 2007
2. Ahsan T, Zehra K, Munshi A, *et al.* Chronic Arsenic poisoning. J Pak Med Assoc. 2009 Feb;59(2):105-7.
3. Al Mahasnesh QM, Rodgers GC, Benz FW. Activated charcoal as an adsorbent for inorganic arsenic: study in rats. Vet Hum Toxicol 1990; 32:351-353.
4. Aposhian HV, Aposhian MM. Arsenic toxicology: five questions. Chem Res Toxicol. 2006 Jan;19(1):1-15.
5. Balakumar P, Kaur J. Arsenic exposure and cardiovascular disorders: an overview. Cardiovasc Toxicol. 2009 Dec;9(4):169-76.
6. Baran R. Mees' lines. Br J Dermatol. 1999 Dec;141(6):1152.
7. Bismuth C, Rosenberg N, Bodereau P. Intoxicacion aresenicale aigue: insuffisance circulatoire par vasoplegie. Nouv Presse Med 1978; 7:1119.
8. Campbell JP, Alvarez JA. Acute arsenic intoxication. Am Fam Physician. 1989 Dec;40(6):93-7.
9. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle – Urgências e Emergências 2012/13. Artes Médicas Ltda; 2012. Parte I– Cap 3, 26:43.
10. Cullen NM, Wolf LR, St Clair D. Pediatric arsenic ingestion. Am J Emerg Med. 1995 Jul;13(4):432-5.
11. de Figueiredo BR, Borba RP, Angelica RS. Arsenic occurrence in Brazil and human exposure. Environ Geochem Health. 2007 Apr;29(2):109-18.
12. Elberger ST, Brody GM. Cadmium, Mercury and Arsenic. In Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:379-389.
13. Fesmire FM, Schauben JL, Roberge RJ. Survival following massive arsenic ingestion. Am J Emerg Med. 1988 Nov;6(6):602-6.

14. Ford. M Arsenic. In Goldfrank LR,Flomenbaum NE, Lewuin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS. Goldfrank's Toxicologe Emergencies. 5th Ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1994:1011-1025.

15. Golka K, Hengstler JG, Marchan R, *et al.* Severe arsenic poisoning: one of the largest man-made catastrophies. Arch Toxicol. 2010 Aug;84(8):583-4.

16. Goyer RA. Toxic Effect of metals. In Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poison. 5th Ed. New York: McGraw-Hill, 1996:691-736.

17. Graeme KA, Pollack CV, Jr. Heavy metal toxicity, Part I: arsenic and mercury. J Emerg Med. 1998 Jan--Feb;16(1):45-56.

18. Gray JR, Khalil A, Prior JC. Acute arsenic toxicity--an opaque poison. Can Assoc Radiol J. 1989 Aug;40(4):226-7.

19. Hall AH. Arsenic and Arsine. In Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Philadelphia:WB Saunders, 1998: 784-789.

20. Ibrahim D, Froberg B, Wolf A, *et al.* Heavy metal poisoning: clinical presentations and pathophysiology. Clin Lab Med. 2006 Mar;26(1):67-97, viii.

21. Jha S, Dhanuka AK, Singh MN. Arsenic poisoning in a family. Neurol India. 2002 Sep;50(3):364-5.

22. Kenyon EM, Hughes MF. A concise review of the toxicity and carcinogenicity of dimethylarsinic acid. Toxicology. 2001 Mar 7;160(1-3):227-36.

23. Kingston RL, Hall S, Sioris L. Clinical observations and medical outcome in 149 cases of arsenate ant killer ingestion. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1993;31(4):581-91.

24. Klaassen CD. Heavy metals and Heavy-metal antagonists. In Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996:1659-1662.

25. Kleinfeld MJ. Arsine poisoning. J Occup Med. 1980 Dec;22(12):820-1.

26. Kosnett MJ. Chelation for heavy metals (arsenic, lead, and mercury): protective or perilous? Clinical pharmacology and therapeutics. 2010 Sep;88(3):412-5.

27. Duenas-Laita A, Perez-Miranda M, Gonzalez-Lopez MA, *et al.* Acute arsenic poisoning. Lancet. 2005 Jun 4-10;365(9475):1982.

28. Little RE, Kay GN, Cavender JB, *et al.* Torsade de pointes and T-U wave alternans associated with arsenic poisoning. Pacing Clin Electrophysiol. 1990 Feb;13(2):164-70.

29. Malachowski ME. An update on arsenic. Clin Lab Med. 1990 Sep;10(3):459-72.

30. Massey EW, Wold D, Heyman A. Arsenic: homicidal intoxication. South Med J. 1984 Jul;77(7):848-51.

31. Mathieu D, Mathieu-Nolf M, Germain-Alonso M, *et al.* Massive arsenic poisoning – effect of hemodialysis and dimercaprol on arsenic kinetics. Intensive Care Med. 1992;18(1):47-50.

32. Peters HA, Croft WA, Woolson EA, *et al.* Seasonal arsenic exposure from burning chromium-copper-arsenate-treated wood. Jama. 1984 May 11;251(18):2393-6.

33. Prozialeck WC, Edwards JR, Nebert DW, *et al.* The vascular system as a target of metal toxicity. Toxicol Sci. 2008 Apr;102(2):207-18.

34. Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. Postgrad Med J. 2003 Jul;79(933):391-6.

35. Robertson WO. Chronic Poisoning Trace Metals and Others. In Bennett JC, Plum F. Cecil Textbook of Internal Medicine. 20th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 67-69.

36. Rouss P, Jr. Arsenic and heavy metal poisons. South Med J. 2003 Jun;96(6):633-4.

37. Rusyniak DE, Arroyo A, Acciani J, *et al.* Heavy metal poisoning: management of intoxication and antidotes. Exs. 2010;100:365-96.

38. Schoolmeester WL, White DR. Arsenic poisoning. South Med J. 1980 Feb;73(2):198-208.

39. Sengupta SR, Das NK, Datta PK. Pathogenesis, clinical features and pathology of chronic arsénicosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008 Nov-Dec;74(6):559-70.

40. Tseng CH. Arsenic exposure and diabetes mellitus in the United States. Jama. 2008 Dec 17;300(23):2728; author reply -9.

41. Upshaw CB, Jr., Claiborne TS, Jr. Medicinal arsenic poisoning: 27-year follow-up. South Med J. 1995 Aug;88(8):892-3.

42. Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic neurotoxicity – a review. Hum Exp Toxicol. 2007 Oct;26(10):823-32.

43. Vaziri ND, Upham T, Barton CH. Hemodialysis clearance of arsenic. Clin Toxicol (Phila). 1980 Oct;17(3):451-6.

44. Vilensky JA, Redman K. British anti-Lewisite (dimercaprol): an amazing history. Ann Emerg Med. 2003 Mar;41(3):378-83.

45. Watson WA, Veltri JC, Metcalf TJ. Acute arsenic exposure treated with oral D-penicillamine. Vet Hum Toxicol. 1981 Jun;23(3):164-6.

46. Zaloga GP, Deal J, Spurling T, *et al.* Unusual manifestations of arsenic intoxication. Am J Med Sci. 1985 May;289(5):210-4.

15 Barbitúricos

Ana Carolina Garcia Tuyama
Adebal de Andrade Filho

Os barbitúricos são utilizados como substâncias sedativo-hipnóticas e anticonvulsivantes desde o início do século XX, com a introdução do barbital em 1903 e do fenobarbital em 1912. Até os anos de 1970 foram a base do tratamento como sedativos hipnóticos. Atualmente, o principal uso dos barbitúricos na clínica diária é como anticonvulsivante e em alguns procedimentos anestésicos. Substâncias como o barbital podem ser encontradas em combinações medicamentosas como paracetamol, codeína e aspirina para o tratamento de enxaqueca.

Com a introdução dos benzodiazepínicos, o uso de barbitúricos para o tratamento de ansiedade e insônia caiu em desuso, entretanto, continuam figurando na lista de causadores de intoxicações graves em todo o país. Isso resulta do abuso de prescrição e uso desse grupo farmacológico, resultando em acesso fácil a esses medicamentos, o que pode levar à intoxicação acidental (principalmente em crianças) e proposital com objetivo de autoextermínio.

O fenobarbital é o representante do grupo responsável pela maioria das intoxicações barbitúricas. No mercado existem várias apresentações do fenobarbital: comprimidos, gotas e xarope. Pode ser o único princípio ativo ou estar associado a outras drogas. Os nomes comerciais mais comuns são: Fenobarbital®, Fenocris®, Gardenal®, Bromosedan®, Comital®, Edhanol®, Franol®, Provago® e Vagostesyl®.

FARMACOLOGIA

Os agentes barbitúricos causam diminuição da atividade de todos os tecidos excitáveis, sendo o sistema nervoso central o mais sensível. Interagem com o receptor barbitúrico, exacerbando a atividade inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA), resultando em inibição das sinapses. Usuários crônicos de barbitúricos que têm suspensão abrupta da droga podem ser acometidos de tremores e convulsões.

São divididos em quatro classes ou grupos de acordo com a duração da ação do composto, que depende principalmente da solubilidade lipídica, pKa, redistribuição e vias de eliminação. Agentes com alta solubilidade lipídica e pKa elevado apresentam início de ação rápida, pois penetram com facilidade no SNC, redistribuem-se rapidamente, tendo curta duração de ação. Os agentes de longa duração apresentam menos solubilidade lipídica, distribuindo-se lentamente para os tecidos (Quadro 15.1).

Quadro 15.1 Classificação dos agentes barbitúricos

Característica	Agentes de duração ultra-rápida	Agentes de duração rápida	Agentes de duração intermediária	Agentes de duração prolongada
Duração da ação	Menos que 30 min	3 a 4 horas	4 a 6 horas	Mais que 6 a 12 horas
Meia-vida Agentes	3 a 10 horas	15 a 50 horas	10 a 50 horas	100 a 120 horas
Uso terapêutico	Indutores anestésicos	Indutores anestésicos, sedativos e hipnóticos	Sedativos e hipnóticos	Anticonvulsivantes

De maneira geral, os barbitúricos apresentam boa absorção pelo trato digestivo, com níveis detectáveis e início de ação cerca de 30 minutos após a ingestão; e pico após quatro horas. Os alimentos retardam a absorção do fármaco, sem interferir na quantidade absorvida. A ligação às proteínas do plasma varia conforme a solubilidade lipídica, sendo que as drogas com menos lipossolubilidade têm menos ligação proteica. Os barbituratos são amplamente distribuídos por todo o organismo, atravessando, inclusive, a barreira placentária e atingindo concentrações no sangue fetal iguais às do sangue materno. Apresentam metabolização variável, sendo que os agentes de curta duração sofrem glicuronização no fígado. A metabolização em geral é mais rápida em jovens do que em idosos e crianças. A gravidez e doença hepática (em especial, cirrose) prolongam a meia-vida. Os agentes de longa duração têm reduzido percentual de metabolismo hepático, sendo excretados na urina para sua eliminação (para o fenobarbital entre 25 e 33%), o que de certa forma é responsável pela sua meia-vida prolongada. Os barbitúricos apresentam muitos metabólitos ativos que são responsáveis pelo surgimento de sintomas de forma cíclica ("coma cíclico"). Devido a vários metabólitos ativos, os níveis plasmáticos podem não corresponder aos efeitos clínicos. Em altas concentrações, pode haver saturação das vias de metabolização, sendo a eliminação constante a despeito do nível plasmático, o que não ocorre em concentrações baixas. Os barbitúricos são indutores do sistema enzimático P-450, sendo responsáveis pela indução de seu próprio metabolismo, encurtando a meia-vida plasmática, e o de outras drogas.

Provocam sedação dose-dependente. A dose tóxica é extremamente variável, dependendo da droga, via e taxa de administração e tolerância individual. Em geral, ocorre toxicidade quando ultrapassa cinco a 10 vezes a dose hipnótica. Para os agentes de duração curta, a dose potencialmente tóxica varia entre 2 e 3 gramas. Os agentes de longa duração, como o fenobarbital, apresentam toxicidade quando ingeridos entre 6 e 10 gramas. A tolerância desenvolve-se rapidamente em usuários crônicos, sendo necessário aproximadamente cinco a 10 vezes a dose habitual, para provocar sedação. Outros agentes sedativos, tais como o etanol, benzodiazepínico, propofol, etomidato e antidepressivos tricíclicos, podem potencializar os efeitos dos barbitúricos, diminuindo drasticamente a dose tóxica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A intoxicação frequentemente é resultado da ingestão acidental ou intencional da medicação, às vezes de uso contínuo da própria vítima.

Os principais sintomas apresentados resultam dos efeitos dos barbitúricos no sistema nervoso central e no sistema cardiovascular. A maioria dos pacientes apresenta algum grau de sedação após 30 minutos da ingestão, que pode progredir rapidamente para o coma e colapso respiratório por depressão do centro respiratório, nos casos graves. O quadro clínico pode ser de uma sedação leve até a anestesia cirúrgica e ao coma com depressão respiratória e cardiovascular. Em alguns pacientes pode

ocorrer o chamado efeito paradoxal – quadro caracterizado por grande agitação psicomotora na fase inicial da intoxicação, decorrente da depressão de centros inibitórios. A qualidade e a intensidade da agitação variam tanto com a personalidade quanto com o meio em que a pessoa se encontra. Esse período de excitação é logo seguido de sonolência e até coma profundo nos casos de intoxicação grave. A depressão do SNC é generalizada, manifestando-se basicamente por letargia, fala arrastada, nistagmo e ataxia, nos quadros moderados. As pupilas podem apresentar dimensões normais ou diminuídas e perdem a reatividade a estímulos. O paciente pode apresentar diminuição ou até mesmo ausência de todos os reflexos. Sequelas podem ocorrer nos casos de hipóxia e hipoglicemia prolongadas.

Achados clínicos da intoxicação grave por fenobarbital:

- coma profundo – arreflexia;
- miose – pupilas puntiformes;
- insuficiência respiratória;
- hipotermia;
- eletroencefalograma – linha isoelétrica (chega a simular morte encefálica).

É importante chamar a atenção para a sintomatologia apresentada, que pode estar presente total ou parcialmente no paciente intoxicado e pode haver acentuada flutuação do quadro. Geralmente o rebaixamento do nível de consciência é rápido, exigindo observação intensiva e acompanhamento médico em caso de transporte inter ou intra-hospitalar.

O colapso cardiovascular com hipotensão grave é sugestivo de ingestão de doses altas de barbitúricos; resulta da depressão miocárdica direta e vasodilatação periférica por perda do tônus simpático central, hipóxia e depressão dos centros vasomotores medulares. Raramente são observadas arritmias cardíacas.

O padrão respiratório também é profundamente afetado na intoxicação, levando à ventilação lenta e superficial, podendo evoluir para franca insuficiência. O paciente pode desenvolver hipóxia e acidose respiratória graves, que necessitam de intervenção imediata. O risco de aspiração deve ser considerado em todos os casos. Esses quadros podem evoluir para complicações como pneumonia de aspiração, que é responsável por mais morbidade e mortalidade nas intoxicações por barbitúricos.

Há diminuição do tônus da musculatura e do peristaltismo, podendo evoluir para íleo com necrose de alça intestinal. Pode haver a formação de concreções gástricas que retardam a absorção.

No trato geniturinário há diminuição da força de contração uterina no parto e diminuição da atividade contrátil de ureteres e bexiga, levando à retenção urinária. "Bexigoma" é achado frequente nas intoxicações moderadas a graves.

Oligúria e anúria são observadas nos casos que evoluem com hipotensão grave em fases mais tardias da intoxicação.

Alguns autores relatam que menos de 5% dos pacientes podem apresentar lesões cutâneas aproximadamente 24 horas após a ingestão, que se caracterizam por bolhas translúcidas e tensas, rodeadas por halo eritematoso, contendo líquido com quantidades detectáveis de barbitúricos.

O diagnóstico diferencial inclui as intoxicações por outras drogas sedativas e hipnóticas, por fenotiazinas, antidepressivos, narcóticos e monóxido de carbono, além de infecções do sistema nervoso central, trauma crânio-encefálico, acidente vascular cerebral e distúrbios metabólicos.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A necessidade de exames laboratoriais irá depender do quadro clínico do paciente. Com exceção do fenobarbital, os níveis séricos dos barbitúricos apresentam pouca correlação com o quadro clínico, não sendo capaz de predizer a gravidade ou duração do quadro.

Nos casos de intoxicação por fenobarbital, a dosagem sérica é exame útil para confirmar a intoxicação e também pode ajudar na classificação da gravidade do caso. É preciso ressaltar que só o nível sérico é insuficiente para determinar a gravidade e o prognóstico, pois, como já foi citado, um mesmo nível sérico em indivíduos diferentes pode determinar quadros clínicos bastante distintos. Deve ser solicitada no mínimo após quatro horas da ingestão, pois, se realizada antes, poderá subestimar a gravidade do caso. Pode ser repetida a cada 24 horas ou em caso de alteração do quadro clínico do paciente.

O nível sérico terapêutico de fenobarbital é de 15 a 40 mcg/mL (método de fluorescência da luz polarizada).

Outros exames importantes para o acompanhamento do paciente crítico são: ureia, creatinina, ionograma, glicemia, gasometria arterial e leucograma. Esses exames podem mostrar complicações que ocorrem em alguns casos mais graves. A radiografia de tórax também é importante para detectar imagens sugestivas de pneumonia de aspiração, edema agudo de pulmão, entre outros – que orientarão intervenções terapêuticas. A medida do pH urinário deve ser utilizada nos casos em que houver indicação de alcalinização de urina, para garantir a eficácia do procedimento.

TRATAMENTO

O tratamento do paciente com quadro de intoxicação barbitúrica é basicamente suportivo. Não há antídoto específico. A necessidade de medidas de suporte avançado de vida deverá ser avaliada nos pacientes comatosos ou hipotensos. A aspiração de conteúdo gástrico para os pulmões é complicação frequente na intoxicação grave por fenobarbital, especialmente nos pacientes que não recebem proteção de vias aéreas quando indicado. A hipotensão deve ser tratada agressivamente com reposição volêmica com cristaloides. Se não houver restauração dos níveis pressóricos, pode ser necessário o uso de vasopressores como, por exemplo, a noradrenalina.

A descontaminação gástrica tem efeito ótimo até uma hora da ingestão. Havendo dúvida em relação ao momento da ingestão, sempre avaliar risco-benefício da lavagem gástrica. No caso de ingestão de doses maciças (mais de 6 gramas), pode haver lentificação do esvaziamento gástrico e formação de concreções. Entretanto, devido à depressão do sistema nervoso central e risco de aspiração, o esvaziamento gástrico deve ser realizado com cautela e os pacientes comatosos deverão ser submetidos à intubação traqueal antes do procedimento para prevenir aspiração de conteúdo gástrico. A indução de vômitos deve ser evitada, pelo risco de aspiração, mesmo em pacientes acordados – que poderão evoluir abruptamente para coma.

O carvão ativado deve ser administrado em uma dose de ataque, seguida de doses seriadas em intervalos de quatro horas por até no máximo 48 horas. Este pode ser interrompido, dependendo da evolução clínica e laboratorial do paciente. O uso de doses múltiplas de carvão ativado (MDCA) em pacientes com intoxicações por fenobarbital redunda em redução da meia-vida de eliminação em 50-80%, mesmo quando a droga é administrada por via intravenosa. Entretanto, estudo prospectivo, randomizado, comparando o uso de MDCA com dose única de carvão ativado em pacientes comatosos por superdosagem por fenobarbital não demonstrou benefício clínico de MDCA. Apesar da redução na meia-vida de eliminação do fenobarbital, este estudo não evidenciou diferença em termos de permanência em ventilação mecânica ou internação em unidade de terapia intensiva (Pond *et al.*, JAMA 1984). Mais recentemente, estudo com 30 pacientes com intoxicação por fenobarbital comparando MDAC com alcalinização da urina ou ambos os tratamentos demonstrou vantagem farmacológica e clínica do MDAC comparado com os outros tratamentos. Nesse grupo, os pacientes tiveram significativa redução na meia-vida de eliminação, níveis plasmáticos e parâmetros clínicos – tempo de ventilação mecânica, intubação endotraqueal e coma (Rahman *et al.*, *Therapeutic drug monitoring*, 2001).

Os estudos utilizando a alcalinização da urina para intoxicação por barbitúricos são inconclusivos. Devido aos riscos de alcalose metabólica, hipernatremia e hipocalemia, esse método de tratamento deve ser evitado para barbitúricos de curta e média duração.

Por outro lado, para intoxicações graves por fenobarbital, considerado ácido fraco, com pKa 7,2, a alcalinização da urina aumenta sua excreção em torno de cinco a 10 vezes e diminui a meia-vida de eliminação. Entretanto, os estudos clínicos são escassos, e nos trabalhos publicados comparando a alcalinização urinária com MDCA, os resultados favorecem o uso do carvão ativado. Um artigo publicado em 2004 no Journal of Toxicology, conclui que a alcalinização urinária é eficaz para intoxicações graves por fenobarbital, mas com resultados menos promissores em relação ao MDCA. Além dos riscos de distúrbios metabólicos, a manutenção

de um pH urinário entre 7,5-8,0 é raramente atingida na prática clínica.

O método pode ser utilizado nos casos de intoxicação grave, com instabilidade hemodinâmica, respiratória e coma profundo (Escala de coma de Glasgow abaixo de oito). O objetivo é manter o pH urinário em 8,0. Para se atingir esse objetivo, devem ser administrados, por via intravenosa, 1 a 2 mEq/kg de bicarbonato de sódio em 20 minutos. Posteriormente, iniciar a infusão contínua de bicarbonato de sódio a 5% ou 8,4% na taxa suficiente para manter o pH urinário em torno de 8,0 e não provocar distúrbios hidroeletrolíticos. Os níveis de potássio devem ser monitorados e corrigidos para o sucesso da alcalinização e especialmente para prevenção de hipocalemia. É importante acompanhar o pH urinário a cada duas horas e gases arteriais e íons a cada seis horas.

Na persistência dos sintomas e principalmente de instabilidade hemodinâmica e/ou respiratória, pode-se dispor de métodos de remoção extracorpórea como a hemodiálise e a hemoperfusão em filtro de carvão, que apresentam eficácia comprovada nessas intoxicações. Historicamente, a hemoperfusão era superior à hemodiálise, mas com o uso de aparelhos de diálise modernos de alta eficácia, a hemodiálise resulta em mais remoção do fenobarbital sendo uma modalidade mais simples e disponível para o tratamento de intoxicações graves.

Os pacientes com intoxicação grave exigem cuidados intensivos e deverão, quando possível, ser tratados em unidade de tratamento intensivo.

PROGNÓSTICO

Mesmo nos casos de ingestão maciça de fenobarbital, os pacientes têm bom prognóstico se receberem tratamento adequado em tempo hábil. Todo paciente que tenha tentado autoextermínio deve passar por avaliação psicológica/psiquiátrica antes da alta hospitalar para que se faça um plano para acompanhamento.

REFERÊNCIAS

1. Albertson TE. Barbiturates. In Olson KR. Poisoning and drug overdose. 5th ed. New York: Lange Medical/McGraw Hill Medical, 2007: 124-126.
2. Bruno GR, Vassallo SU. Sedative-hypnotics. In Viccellio P. Emergency toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 863-876.
3. Frenia ML, Schauben JL, Wears RL, *et al.* Multiple-dose activated charcoal compared to urinary alkalinization for the enhancement of phenobarbital elimination. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1996;34(2):169-75.
4. Graudins A, Aaron CK. Intoxicação por agentes sedativo-hipnóticos. In Irwin RS, Rippe JM. Terapia Intensiva, 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010: 1403-1410.
5. Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 361-396.
6. Lee DC, Ferguson KI. In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2011: 1060-1071.
7. Lynton R. Barbiturates. In Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 687-694.
8. Mohammed Ebid AH, Abdel-Rahman HM. Pharmacokinetics of phenobarbital during certain enhanced elimination modalities to evaluate their clinical efficacy in management of drug overdose. Ther Drug Monit. 2001 Jun;23(3):209-16.
9. Palmer BF. Effectiveness of hemodialysis in the extracorporeal therapy of phenobarbital overdose. Am J Kidney Dis. 2000 Sep;36(3):640-3.
10. Pond SM, Olson KR, Osterloh JD, Tong TG. Randomized study of the treatment of phenobarbital overdose with repeated doses of activated charcoal. Jama. 1984 Jun 15;251(23):3104-8.
11. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on urine alkalinization. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2004;42(1):1-26.

ci
co
do
50
19
de
ca
at
int
qu
em
o
2.7
até
de

do
rel
sõe
psi
co
so,
ho
do

gru
cla

Be

Benzodiazepínicos 16

Patrícia Drumond Ciruffo
Paula de Castro Gianasi

O clordiazepóxido foi o primeiro benzodiazepínico (BZD) a ser descoberto em 1954, quando o cientista austríaco Leo Sternbach tentava criar um corante químico. Em 1963, o diazepam foi lançado no mercado americano e desde então cerca de 50 drogas foram sintetizadas. A partir da década de 1970, os benzodiazepínicos tornaram-se a classe de psicotrópico mais prescrita no mundo. Um em cada 10 adultos está em uso desses medicamentos atualmente. Os dados nacionais de incidência de intoxicação por benzodiazepínicos são escassos, o que também ocorre em outros países. Isso se deve, em grande parte, à subnotificação, pois é elevado o número de acidentes leves. No CIAT-BH, dos 2.705 casos de intoxicação por medicamentos atendidos em 2010, 608 (22%) foram por ingestão de benzodiazepínicos.

Os benzodiazepínicos são usados em várias doenças psiquiátricas como sedativos, ansiolíticos, relaxantes musculares; para tratamento de convulsões, síndromes de abstinência, insônia, agitação psicomotora e outras condições hiperadrenérgicas, como a síndrome neuroléptica maligna. Além disso, são medicamentos capazes de inibir respostas hormonais de estresse como aumento do ACTH, do cortisol, do TSH e da prolactina.

Os benzodiazepínicos são divididos em três grupos baseados na duração da meia-vida. São classificados como medicamentos de curta, intermediária ou longa duração, apresentando, respectivamente, meia-vida inferior a 12 horas, entre 12 e 24 horas e superior a 24 horas. Estes últimos possuem metabólitos ativos que tendem a se acumular nos tecidos quando usados repetidamente, com a depuração prejudicada em idosos e pacientes portadores de hepatopatias (Quadro 16.1).

Os benzodiazepínicos são bases orgânicas, com um anel benzeno fusionado a um anel diazepínico, composto de sete membros e várias cadeias laterais que determinam a potência, a duração da ação, a atividade metabólica e a taxa de eliminação dos agentes específicos. Agem a partir da modulação dos receptores do ácido gama-aminobutírico, o (GABA-A), os quais possuem cinco subunidades (alfa, beta e gama em várias combinações). Os benzodiazepínicos ligam-se na interface das subunidades alfa e gama e mudam a conformação do receptor GABA-A, aumentando sua afinidade pelo GABA, principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC).

Os benzodiazepínicos não alteram a síntese, liberação ou metabolismo do GABA, mas potencializam sua ação inibitória, aumentando a ligação com o receptor. Essa ligação aumenta o fluxo de íons-cloro através do canal de íons do receptor GABA, causando hiperpolarização pós-sináptica e diminuição da capacidade de iniciar o potencial de ação, o que resulta em depressão do SNC.

Quadro 16.1 Benzodiazepínicos mais usados, o pico de ação, a meia-vida, os nomes comerciais e as apresentações disponíveis no Brasil

Benzodiazepínicos	Pico de ação	Meia-vida	Nomes comerciais	Apresentações
Alprazolam (I)	1-2 horas	9-20 horas	Altrox®, Apraz®, Frontal®, Tranquinal®	0,25, 0,5, 1 e 2 mg (cps)
Bromazepam (I)	1-2 horas	8-20 horas	Lexotan®, Somalium®, Flixtal SR®, Bromoxon®, Bromalex®, Lexfast®, Neurilan®	3 e 6 mg (cps), 2,5 mg/mL (solução)
Clobazam (L)	1-3 horas	11-77 horas	Frisium®, Urbanil®	10 e 20 mg (cps)
Clonazepam (L)	1-4 horas	20-80 horas	Rivotril®, Clonotril®, Clopam®, Uniclonazepax®	0,5 e 2 mg (cps), 2,5 mg/mL (solução)
Clordiazepóxido (L)	1-4 horas	5-30 horas	Psicosedin®	10 e 25 mg (cps), 100 mg (amp)
Cloxazolam (L)	1 hora	20 a 90 horas	Eutonis®, Elum®, Olcadil®	1, 2 e 4 mg (cps)
Diazepam (L)	0,5-2 horas	20-80 horas	Valium®, Calmociteno®, Diazefast®, Ansilive®, Dienpax®, Compaz®	5 e 10 mg (cps), 5 mg/mL (amp)
Estazolam (I)	1 a 6 horas	17 horas	Noctal®	2 mg (cps)
Flunitrazepam (L)	1-2 horas	20-30 horas	Rohypnol®, Rohydorm®	1 e 2 mg (cps)
Flurazepam (L)		50 a 80 horas	Dalmadorm®	30 mg (caps)
Lorazepam (I)	0,5-3 horas	10-20 horas	Lorax®, Lorazefast®, Max Pax®, Mesmerin®	1 e 2 mg (cps)
Midazolam (C)	0,25-0,8 horas	1-12 horas	Dormonid®, Dormium®, Midadorm®, Dormire®	1 e 5 mg/mL (amp), 15 mg (cps), 2 mg/mL (solução)
Nitrazepam (L)	1,4 horas	24-29 horas	Nitrapan®, Sonebon®	5 mg (cps)

(C): tempo de ação curta, (I): tempo de ação intermediária e (L): tempo de ação longo.

São substâncias rapidamente absorvidas pelo trato gastrintestinal, altamente lipofílicas, apresentando elevada capacidade de se ligar às proteínas (80 a 100%), bem como grande volume de distribuição. São secretadas no leite materno e atravessam a barreira placentária e hematoencefálica, sendo similar a concentração da medicação no liquor e no plasma. Possuem absorção intramuscular errática, podendo ocorrer irritação no local da administração, à exceção do lorazepam e do midazolam. São metabolizadas no fígado a partir principalmente de oxidação, glucuronidação e nitrorredução pelos citocromos P 450 3A4 e P 450 2C19 e excretadas pelos rins. Alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clordiazepóxido, diazepam, estazolam, flunitrazepam e midazolam sofrem oxidação. Lorazepam sofre glucuronidação e o nitrazepam nitrorredução. A oxidação está prejudicada em pacientes portadores de hepatopatias, o que não acontece com a glucuronidação e a nitrorredução. Por isso, esses pacientes podem apresentar quadro mais grave e mais prolongado quando intoxicados por benzodiazepínicos que sofrem oxidação.

Podem ocorrer interações medicamentosas com substâncias metabolizadas pelas mesmas enzimas. São exemplos de drogas que inibem o CYP3A4, diminuindo o metabolismo dos benzodiazepínicos e prolongando seus efeitos: macrolídeos (eritromicina e claritromicina), diltiazem, verapamil, inibidores de protease do HIV (ritonavir) e cetoconazol. Já o fenobarbital, a fenitoína, a carbamazepina, a rifampicina e a erva de São João são indutores de CYP3A4 e por isso aumentam o metabolismo dos benzodiazepínicos, reduzindo seus efeitos.

A baixa incidência de depressão respiratória com benzodiazepínico parece estar relacionada à baixa densidade de sítios de ligação no centro respiratório do tronco cerebral. Além disso, a gravidade dos efeitos respiratórios depende também do tipo de benzodiazepínico administrado. Os agentes lipofílicos, como o diazepam e o flunitrazepam, provocam mais depressão respiratória do que os agentes polares, como o lorazepam, devido à maior distribuição das drogas lipofílicas no SNC. Graças à grande distribuição no tecido adiposo, os benzodiazepínicos lipofílicos podem ter a meia-vida e eliminação lentificadas em pacientes obesos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os benzodizepínicos são drogas seguras, pois a dose tóxica é muito superior à dose terapêutica. Por isso, quando ingeridos isoladamente, mesmo em grandes quantidades, raramente causam toxicidade grave. A ingestão de 2.000 mg de diazepam provoca quadro toxicológico de gravidade leve a moderada, sendo os sintomas a exacerbação dos efeitos terapêuticos e adversos da medicação. Entretanto, a maioria das intoxicações por benzodiazepínicos envolve ingestão de outros medicamentos e drogas, sendo o mais comum a bebida alcoólica.

A maioria dos pacientes com intoxicação por benzodiazepínicos desenvolve sintomas leves e moderados como fala arrastada, disartria, ataxia, sonolência, fadiga, perda de memória, desorientação, confusão mental e outras alterações do sensório. Nos casos graves podem ocorrer coma, depressão respiratória, hipotensão, hipotermia e hipotermia. Não está estabelecida a dose necessária para a depressão respiratória. Sabe-se que depende de tolerância, peso, idade, genética do paciente e ingestão conjunta com outros fármacos, entretanto, é observado principalmente nos casos de infusão intravenosa rápida, devido à diminuição da ventilação alveolar aumentando a pCO_2 que pode levar à narcose. Pacientes com apneia do sono e doenças pulmonares têm risco aumentado de apresentar depressão respiratória, mesmo com doses terapêuticas de benzodiazepínicos.

O paciente também pode apresentar midríase ou miose, nistagmo, paralisia divergente e diplopia. Em fases iniciais do uso terapêutico ou em alguns pacientes intoxicados podem ocorrer sinais extrapiramidais discretos, inclusive distonia, associados ou não à excitação paradoxal que é observada principalmente com o uso de midazolam por crianças, idosos ou pacientes com história de violência ou dependência de álcool.

Existe risco aumentado de malformações congênitas e outras anormalidades no desenvolvimento intrauterino, principalmente no primeiro trimestre. Quando administrado durante o trabalho de parto, pode levar à abstinência no recém-nascido. Em gestantes que fazem uso crônico da medicação, além da abstinência, o recém-nascido pode desenvolver hipotonia, letargia e dificuldade de sucção durante vários dias. Os benzodiazepínicos são excretados no leite materno, podendo levar à intoxicação de lactentes.

No Quadro 16.2 constam as particularidades dos benzodiazepínicos mais utilizados.

Quadro 16.2 Particularidades dos benzodiazepínicos mais utilizados

Benzodiazepínico	Particularidades
Alprazolam	Associado a crises de abstinência mais graves e sintomas recorrentes se comparados ao diazepam e ao clordiazepóxido
Diazepam	Agente altamente lipofílico, podendo causar depressão respiratória Provoca aumento do fluxo sanguíneo coronariano
Flunitrazepam	Agente altamente lipofílico, podendo causar depressão respiratória Provoca sedação em 20 a 30 minutos após ingestão, com longa duração dos sintomas Pode levar à depressão respiratória até 3 horas após a ingestão Provoca diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e do débito cardíaco, podendo levar à taquicardia ou bradicardia e hipotensão

Continua...

... continuação

Benzodiazepínico	Particularidades
Lorazepam	Boa absorção intramuscular Não tem metabólitos ativos e a ação alterada em pacientes com hepatopatia Agente polar, provoca menos depressão respiratória Associado a crises de abstinência mais graves e sintomas recorrentes se comparados ao diazepam e ao clordiazepóxido
Midazolam	Possui meia-vida curta, mas tem hidroximetabólitos ativos que podem se acumular com doses repetidas, prolongando o efeito sedativo Boa absorção intramuscular Não possui propilenoglicol como diluente Início de ação muito rápido e duração curta dos efeitos, sendo indicado para sedação em procedimentos Pode diminuir o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo cerebral

PROPILENOGLICOL

O propilenoglicol (1,2 propanodiol) é o diluente empregado em formulações parenterais do diazepam e lorazepam. O uso parenteral prolongado ou repetido desses benzodiazepínicos pode levar a complicações causadas pelo diluente, podendo ocorrer necrose da pele e tecidos moles, hemólise, arritmias cardíacas, hipotensão, acidose lática, convulsões, coma e falência múltipla de órgãos.

Deve-se sempre pensar em intoxicação por propilenoglicol em pacientes que apresentam acidose metabólica e encontram-se em ventilação mecânica, tratamento de síndrome de abstinência ou qualquer outra condição que necessita de doses sucessivas ou infusão contínua de benzodiazepínico. O tratamento baseia-se na substituição do diazepam ou lorazepam por outro benzodiazepínico que não possui propilenoglicol em sua formulação, como o midazolam.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Todas as intoxicações que deprimem o sistema nervoso central são caracterizadas por rebaixamento do sensório e sinais vitais normais e devem ser avaliadas como diagnóstico diferencial. É o caso da intoxicação por etanol, barbitúricos, gama-hidroxibutirato (GHB) e hidrato de cloral. Outras condições que podem mimetizar o quadro são hipoglicemia, intoxicação por monóxido de carbono, acidente vascular encefálico, meningite, encefalite e trauma crânio-encefálico. Além do exame físico detalhado, a investigação de sinais e sintomas como febre, acidentes, infecções de vias aéreas prévias é fundamental para diferenciar essas doenças.

Em pacientes com história de ingestão de benzodiazepínicos evoluindo com depressão respiratória, coma profundo ou instabilidade hemodinâmica, deve-se pensar em ingestão de outras substâncias e realizar dosagens séricas, sempre que possível, principalmente de etanol, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, ácido valproico e antidepressivos tricíclicos.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os testes rápidos para triagem toxicológica têm alta sensibilidade e baixa especificidade, podendo-se verificar resultados falso-positivos. Por isso, esses resultados devem ser confirmados com testes específicos para benzodiazepínicos. Além disso, idade e peso do paciente, a quantidade ingerida e ingestão concomitante de outras substâncias podem alterar o resultado dos exames. A concentração sérica não está disponível de rotina, entretanto, não é um exame essencial, pois não existe correlação clínica.

No Brasil estão disponíveis, entre outros, os seguintes métodos de dosagens de benzodiazepínicos na urina: cromatografia em coluna líquida e gasosa, cromatografia planar em camada delgada, fluorescência da luz polarizada e a imunocromatografia. Esses dois últimos são realizados

no CIAT-BH, sendo que a fluorescência da luz polarizada é semiquantitativa e a imunocromatografia é qualitativa. A cromatografia líquida acoplada à espectometria de massa (LC-MS/MS), disponível em poucos serviços no Brasil, detecta e quantifica 21 tipos de benzodiazepínicos.

Esses testes não são realizados de rotina, apenas em situações específicas, quando o paciente apresenta sintomas semelhantes à intoxicação por benzodiazepínicos e não existe história clara de ingestão. Nos casos de maior gravidade clínica, a dosagem de benzodiazepínicos mostra-se, na maioria das vezes, desnecessária, já que o resultado não interfere no tratamento do paciente. Nesses casos, o mais importante é excluir o uso de substâncias que requerem terapêuticas específicas.

Exames necessários para a avaliação de pacientes graves como glicemia capilar, ionograma, gasometria arterial, função hepática e renal devem ser solicitados. Eletrocardiograma deve ser realizado quando houver alterações da frequência, ritmo cardíaco ou coingestão de substâncias cardiotóxicas.

TRATAMENTO

O primeiro atendimento ao paciente com história de ingestão de benzodiazepínicos deve visar o suporte avançado de vida (veja capítulo 1).

Após a estabilização do paciente e realizadas medidas de suporte clínico, como acesso venoso, oxigenioterapia e monitorização, deve ser avaliada a necessidade de esvaziamento gástrico e descontaminação. Nas intoxicações exclusivamente por benzodiazepínico, o risco da lavagem gástrica e do uso do carvão ativado supera o benefício, tendo em vista que mesmo em ingestão de grandes quantidades o paciente evolui com sintomas leves a moderados, não justificando submeter o paciente ao risco das complicações desses métodos. Pelas mesmas razões, a hiper-hidratação, alcalinização e diálise também não são recomendadas. A lavagem gástrica e a administração do carvão ativado são recomendadas somente nos casos de coingestão de substâncias que justifiquem esses procedimentos.

O flumazenil é um antagonista competitivo específico do receptor de benzodiazepínico. Sua administração pode precipitar quadros de abstinência associados a convulsões nos pacientes que desenvolveram tolerância pelo uso crônico ou abuso de benzodiazepínicos, sendo mais alto o risco quando em uso concomitante com substâncias que diminuem o limiar convulsinogênico. Além disso, o flumazenil não reverte a complicação mais grave da intoxicação, que é a depressão respiratória. Pode desencadear também estimulação adrenérgica e instabilidade autonômica em pacientes usuários crônicos de benzodiazepínicos, de cocaína e antidepressivo tricíclico ou em pacientes com arritmias cardíacas.

Atualmente, seu emprego é justificado apenas em pouquíssimos casos, como para reverter o efeito sedativo do benzodiazepínico nas sedações realizadas em procedimentos eletivos de pacientes que não fazem uso crônico da substância e não ingeriram outras medicações.

ABSTINÊNCIA

A síndrome de abstinência caracterizada por ansiedade, tremores, desorientação e agitação psicomotoras inicia-se cerca de três semanas após a interrupção do uso de benzodiazepínicos de longa duração e 24 a 48 horas, nos casos dos de curta duração.

A ingestão crônica de benzodiazepínicos provoca tolerância a partir de mudanças conformacionais do receptor GABA, levando à redução da afinidade do receptor pelo neurotransmissor, sendo necessárias doses mais altas da medicação para atingir os mesmos efeitos.

A abstinência pode ser evitada, preferindo-se o uso de drogas de meia-vida longa como o diazepam ou clordiazepóxido, evitando-se o uso crônico e realizando retirada gradual quando o paciente for usuário.

O tratamento de escolha para abstinência de benzodiazepínico ainda é a própria droga em apresentação de meia-vida longa. Beta-bloqueadores, antipsicóticos, antidepressivos inibidores seletivos de recaptação de serotonina e anti-histamínico são drogas de segunda linha, com eficácia inferior.

ALTA HOSPITALAR

Adultos assintomáticos com ingestão acidental podem receber alta hospitalar com orientações após observação de quatro a seis horas.

Pacientes com ingestão intencional ou sintomas leves devem ser observados até ficarem totalmente assintomáticos e após avaliação psiquiátrica. Nos casos mais graves, o período de internação será determinado pela evolução clínica do paciente.

NOVOS AGONISTAS DOS RECEPTORES BENZODIAZEPÍNICOS

Os hipnóticos, indutores do sono, possuem efeitos agonistas sobre os receptores dos benzodiazepínicos nos receptores GABA. São prontamente absorvidos pelo trato gastrintestinal, com metabolismo hepático e excreção também por via hepática. Pacientes com hepatopatia crônica devem ter doses ajustadas. Nessa classe incluem-se a zaleplona e o zolpidem, que apresentam, respectivamente, meia-vida de uma e duas horas. Não existe relato de depressão respiratória devido ao abuso desses medicamentos e a abstinência após a interrupção da medicação é pouco comum, mostrando mais segurança que os benzodiazepínicos. O paciente intoxicado por essa medicação deverá receber os mesmos cuidados de um paciente intoxicado por benzodiazepínicos. Em caso de ingestão conjunta de outras medicações ou abuso de bebida alcoólica, deve-se obter uma história mais detalhada do paciente ou realizar dosagens toxicológicas (Figura 16.1).

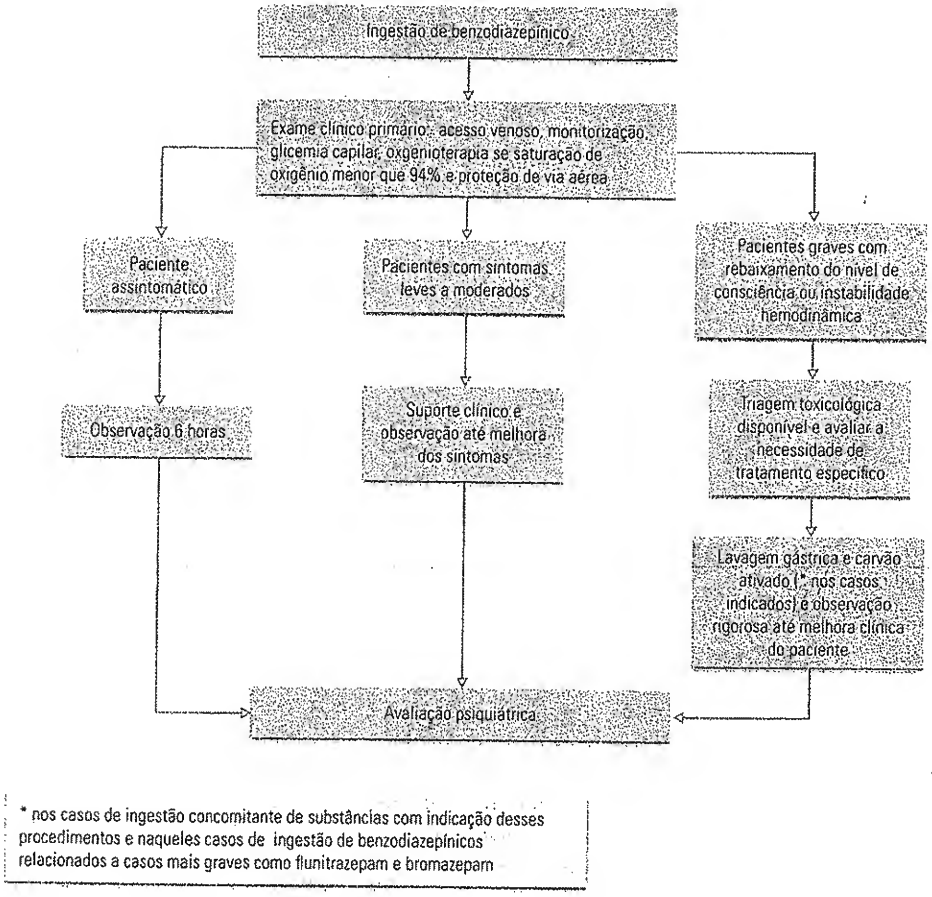


Figura 16.1 Abordagem do paciente com suspeita de intoxicação por benzodiazepínico.

REFERÊNCIAS

1. Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. 1ª ed. Belo Horizonte: Folium, 343, 2001.
2. Corfoli AV , Henriques AA, Pádua AC *et al.* Psicofármacos: consulta rápida. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 695, 2005.
3. Olson KR. Initial evaluation: poisoning or overdose. In: Mcphee, SJ, Papadakis, MA. Current medical diagnosis & treatment edition. 49th ed. United States of America: McGraw-Hill companies, 1420, 2010.
4. Veiraiah A, Dyas J, Cooper G *et al.* Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. Emerg Med J. 525-27, jul 23, 2011.
5. Bjornaas MA, Teige B, Hovda KE, *et al.* Fatal poisonings in Oslo: a one-year observational study. BMC Emerg Med. 2010;10:13.
6. Silvilotti, MLA. Initial management of the critically ill adult an unknown overdose. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em: 05 nov 2011.
7. Charney DS, Mihic SJ, Johns RA. Fármacos com ações no sistema nervoso central. In: Bruton LL, Chabner B, Knollman B *et al.* Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 8ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 360-70, 1991.
8. Cardoso MFEC, Campolina D. Epidemiologia dos atendimentos realizados na Unidade de Toxicologia do HJXXIII/Ciat-BH da Fhemig no ano de 2010. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, 2010.
9. Ford MD. Acute poisoning. In: Goldman L, Ausiello D, Cecil RL *et al.* Cecil textbook of medicine. 22th ed. Philadelphia: Saunders, 628-40, 2004.
10. Kerr T, Kiatying-Angsulee N, Fairbairn N, *et al.* High rates of midazolam injection among drug users in Bangkok, Thailand. Harm Reduct J. 2010;7:7.
11. Jonsson AK, Spigset O, Tjaderborn M, Druid H, Hagg S. Fatal drug poisonings in a Swedish general population. BMC Clin Pharmacol. 2009;9:7.
12. Rust KY, Baumgartner MR, Meggiolaro N, Kraemer T. Detection and validated quantification of 21 benzodiazepines and 3 "z-drugs" in human hair by LC-MS/MS. Forensic Sci Int. 2012 Feb 10;215(1-3):64-72.
13. Benzodiazepines. Thomson micromedex. Greenwood Village, Colorado: Klasco RK: DRUG-REAX® System. Disponível em: www.periodicos.capes.gov.br. Acesso em: 03 mar 2011.
14. Flomenbaum NE, Golfrank LR, Hoffman RS *et al.* Sedative-hypnotics. In: Flomenbaum NE, Golfrank LR, Hoffman RS *et al.* Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th ed. Norwolk: Appleton & Lange, 1099-111, 2006.
15. Melo JMS. Dicionário de especialidades farmacêuticas. 39ª ed. São Paulo – Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas LTDA, 2010-2011.

Os
n
em
cia
insul
trem
recep
ção
trópi
press

A
vário
índic
propr
nosso
dros g

E
Contr
de int
aproxi
moder
ções c

Os
cados
inclui
de ati
seletiv
sobre
agem
os pri
Brasil

Beta-

Beta-bloqueadores 17

Adebal de Andrade Filho
Luís Fernando Andrade Carvalho

Os bloqueadores beta-adrenérgicos, sintetizados na década de 50, são drogas muito utilizadas em uma variedade de doenças como insuficiência coronariana, arritmias, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, enxaqueca, glaucoma, tremor e ansiedade. Essas drogas bloqueiam os receptores beta-adrenérgicos reduzindo a produção de AMP cíclico, resultando em efeitos inotrópico e cronotrópico negativos, com redução da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Apesar do aparecimento ao longo dos anos de vários compostos nesse grupo, inclusive com alto índice terapêutico e reduzidos efeitos adversos, o propranolol continua sendo bastante usado em nosso meio e frequentemente associado a quadros graves de intoxicação por beta-bloqueadores.

Em 2009, a *American Association of Poison Control Centers* registrou nos EUA 22.135 casos de intoxicação por beta-bloquaeadores, sendo que aproximadamente 3,4% foram classificados como moderados ou graves de acordo com as manifestações clínicas. E, destes, cinco pacientes faleceram.

Os agentes beta-bloqueadores são classificados de acordo com diferentes propriedades, incluindo lipossolubilidade, presença ou não de atividade simpaticomimética intrínseca e seletividade. Alguns agentes têm ação seletiva sobre a musculatura cardíaca, enquanto outros agem de forma não seletiva. O Quadro 17.1 cita os principais beta-bloqueadores utilizados no Brasil e suas características.

FARMACOLOGIA

Os beta-bloqueadores agem inibindo competitivamente a ligação da epinefrina e da norepinefrina aos neurorreceptores beta-adrenérgicos. Diminuindo a atividade desses receptores, a produção de AMP cíclico é diminuída. Os efeitos dos beta-bloqueadores poderão ser mais bem compreendidos entendendo-se as ações dos receptores adrenérgicos.

Ações dos receptores adrenérgicos α e β:

- **receptor beta 1**: estimula o coração aumentando a contratilidade, automaticidade e a velocidade de condução. Os beta-bloqueadores diminuem todos esses efeitos citados e, em excesso, causam bradicardia, hipotensão e bloqueio A-V;
- **receptores beta 2**: quando estimulados, levam ao relaxamento de músculo liso em diversos órgãos, aumento da contratilidade de músculo-esquelético e, ainda, glicogenólise e gliconeogênese. Bloqueando esses receptores, haverá broncoconstrição, aumento da motilidade e tônus do trato gastrintestinal e miose;
- **receptores alfa**: apresentam alguns efeitos opostos aos dos beta-receptores, tais como vasoconstrição e constrição de músculo liso do trato geniturinário.

As catecolaminas estimulam tanto os receptores beta como os alfas. Se o paciente está em uso de beta-bloqueadores, predominarão os efeitos alfa-estimulatórios. Veja o Quadro 17.2.

Quadro 17.1 Principais beta-bloqueadores e suas características

Nome Farmacológico	Nome Comercial	Tipo de Bloqueio	Lipossolubilidade	Atividade Estabilizadora de Membrana	Atividade Simpaticomimética Intrínseca	Meia-Vida Plasmática (Horas)
Atenolol	Angipress® Atenol®	β1	Baixa	Não	Não	5 – 8
Metoprolol	Seloken® Lopressor®	β1	Moderada	Não	Não	3 – 4
Nadolol	Corgard®	β1 e β2	Baixa	Não	Não	10 – 20
Pindolol	Visken®	β1 e β2	Baixa	Não	Sim	3 – 4
Propranolol	Inderal® Propranolol®	β1 e β2	Alta	Sim	Não	3 – 5
Sotalol	Sotacor®	β1 e β2	Baixa	Não	Não	10 – 20
Carvedilol	Cardilol® Coreg®	β1 e β2 β1	Alta	Sim	Não	6 – 10

Quadro 17.2 Tipos de receptores e suas ações

Subtipo de Receptor	Localização	Resposta ao Estímulo
Beta 1	Olho	Produção de humor aquoso
	Coração	Aumento na automaticidade, velocidade de condução, contratilidade e período refratário
	Rim	Produção de renina
Beta 2	Vasos sanguíneos	Vasodilatação
	Brônquios	Broncodilatação
	Tecido adiposo	Lipólise
	Fígado	Gliconeogênese, glicogenólise
	Pâncreas	Liberação de insulina
	Músculo-esquelético	Tônus e captação de potássio aumentados
	Útero	Relaxamento da musculatura lisa

As manifestações da intoxicação por beta-bloqueadores dependem das propriedades farmacológicas da droga, principalmente da sua seletividade pelo receptor β1, sua atividade simpaticomimética intrínseca e a atividade estabilizadora de membrana. Manifestações comuns são hipotensão, bradicardia, alargamento do complexo QRS e prolongamento da condução átrio-ventricular. Convulsões e coma podem ocorrer; hipoglicemia é rara e broncoespasmo não é comum em pacientes sem doença pulmonar.

- **cardioseletividade:** existem os beta-bloqueadores com ação cardiosseletiva em doses terapêuticas, embora nos casos de ingestão de grandes doses, comuns nas tentativas de autoextermínio, essa seletividade de ação é perdida e sinais e sintomas respiratórios podem ocorrer;
- **atividade simpaticomimética intrínseca:** alguns beta-bloqueadores possuem também propriedades beta-agonistas. Com isso, eles podem causar taquicardia e hipertensão. Teoricamente, a intoxicação por esses agentes seria menos grave;
- **atividade estabilizadora de membrana:** é a propriedade mais importante dos beta-bloqueadores para morbidade e mortalidade nas intoxicações. Em doses superiores às terapêuticas, bloqueiam o canal de sódio, pro-

vocando redução da velocidade de condução, prolongamento da duração do QRS e redução da automaticidade.

Os beta-bloqueadores são substâncias bem absorvidas pelo trato gastrintestinal. Os primeiros efeitos tóxicos, em caso de superdosagem, aparecem 20 a 30 minutos após a ingestão e o efeito máximo ocorre após quatro a seis horas, podendo chegar a 10 horas em alguns compostos. Alguns beta-bloqueadores são de excreção hepática e outros de eliminação renal. A meia-vida varia de acordo com a natureza do composto e com o metabolismo do indivíduo, dependendo das funções renal, hepática e cardíaca.

A farmacologia do propranolol será descrita à parte, devido à elevada incidência de intoxicações com esse medicamento. É uma droga não seletiva, lipofílica, com afinidade semelhante para receptores β1 e β2 e sem atividade intrínseca. Muito bem absorvida pelo trato gastrintestinal, o propranolol sofre importante metabolismo de primeira passagem no fígado, fazendo com que apenas 25% da dose administrada atinjam a circulação sistêmica. Há variabilidade individual no metabolismo hepático pré-sistêmico, o que faz com que as concentrações plasmáticas possam variar até 20 vezes em diferentes indivíduos, o que explica as diferentes manifestações clínicas em pacientes com ingestão de doses semelhantes da droga. Sua alta solubilidade lipídica aumenta a possibilidade de efeitos neurológicos, como convulsões, quando administrado em doses tóxicas. Sua meia-vida é de aproximadamente quatro horas e a sua excreção, predominantemente renal. Os primeiros sintomas de intoxicação usualmente surgem em uma a duas horas, mas podem aparecer após 20 minutos do contato com esse agente.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Durante a avaliação do paciente com ingestão de beta-bloqueadores, alguns fatores críticos devem ser considerados, como o tipo de medicação, a dose, a existência de doenças prévias como arritmias, bloqueio e insuficiência cardíaca, o uso rotineiro de beta-bloqueadores e se a ingestão foi intencional ou não. Indivíduos previamente hígidos podem se manter assintomáticos ou com sinais e sintomas leves. Pacientes com doenças prévias, como distúrbios de condução, ou em uso de outras medicações cardíacas, como bloqueadores de canal de cálcio, estão particularmente mais vulneráveis à intoxicação por beta-bloqueador. A ingestão de três vezes a dose terapêutica pode levar à intoxicação, apesar disso não ser uma regra.

A maioria dos pacientes (97%) apresenta sinais de toxicidade nas primeiras quatro horas de ingestão. Os pacientes assintomáticos e com ECG normal após seis horas da ingestão não necessitam de monitorização e cuidados intensivos.

- **sistema cardiovascular**: os efeitos são decorrentes do bloqueio beta 1. É no aparelho cardiovascular que serão encontradas as alterações mais importantes na intoxicação por beta-bloqueadores. Ocorrem redução da frequência cardíaca e lentificação da condução no nó átrio-ventricular com variados graus de bloqueio, inclusive podendo cursar com bloqueio átrio-ventricular (BAV) total. A insuficiência cardíaca franca é mais comum em indivíduos que já apresentam certo comprometimento da função de bomba do coração. Nos casos de ingestão de altas doses, bradicardia e hipotensão podem apresentar-se após uma a três horas da ingestão.

Beta-bloqueadores com atividade estabilizadora de membrana, como o propranolol, podem causar alargamento do QRS e redução da contratilidade miocárdica;

- **sistema respiratório**: as principais alterações são verificadas em indivíduos que têm asma e DPOC. Esses pacientes, mesmo com doses terapêuticas, podem manifestar broncoespasmo. A indução do broncoespasmo, associada à ação depressora no sistema nervoso central (SNC), contribui para a instalação da insuficiência respiratória, geralmente associada a quadros mais graves. Essas manifestações ocorrem com menos frequência quando o agente da intoxicação é um beta-bloqueador cardiosseletivo;
- **sistema nervoso**: as drogas lipossolúveis, como o propranolol, são mais propensas a causar alterações no SNC. As manifestações variam desde depressão do estado de consciência, confusão mental e crises convulsivas até coma. A hipoperfusão cerebral, a hipóxia e a acidose respiratória podem contribuir para a injúria cerebral. O comprometimento do sensório pode ocorrer mesmo

na ausência de manifestações cardiovasculares. O risco de convulsões é mais alto quando o complexo QRS for superior a 100 mseg. O comprometimento da perfusão do nervo óptico leva à neuropatia óptica isquêmica, podendo acontecer principalmente em casos de intoxicação combinada com beta-bloqueador e bloqueadores de canal de cálcio;

- **efeitos metabólicos:** os bloqueadores beta-adrenérgicos inibem a ação das catecolaminas, que agem sobre o metabolismo dos carboidratos e das gorduras, diminuindo a lipólise, glicogenólise e a resposta hiperglicêmica à adrenalina. Levam a hipoglicemia em pacientes predispostos como diabéticos, urêmicos e crianças e potencializam também a ação da insulina. Pode haver hipercalemia.

EXAMES COMPLEMENTARES

Pacientes com história de ingestão de grandes doses de bloqueadores beta-adrenérgicos devem ter monitoramento laboratorial que inclui: ionograma, hipercalemia pode ser encontrada, função renal, função hepática, glicemia, lactato e gasometria arterial. O eletrocardiograma deve ser feito logo à admissão do paciente para se detectar alguma alteração decorrente da ação da droga ou como parâmetro inicial para exames posteriores, com a documentação de alterações prévias, por exemplo. As manifestações eletrocardiográficas mais comuns são: prolongamento do intervalo PR – bloqueio átrio-ventricular de graus variados, bradicardia, alterações inespecíficas de repolarização e assistolia.

A radiografia de tórax deve ser feita em pacientes com comprometimento do nível de consciência que possam evoluir com aspiração pulmonar e nos pacientes com comprometimento ou suspeita de doença cardíaca prévia.

A dosagem sérica dos beta-bloqueadores não tem valor prático, por não se correlacionar com a gravidade da intoxicação.

TRATAMENTO

O tratamento inicial deve ser direcionado para a manutenção da permeabilidade de vias aéreas, da ventilação e da circulação. Deve-se realizar punção de acesso venoso periférico para infusão de volume e o uso antídotos (ver capítulo 1). Apesar de alguns pacientes apresentarem bom nível de consciência, mesmo com comprometimento cardiovascular importante, a depressão rápida do sensório pode ocorrer com perda dos reflexos de proteção de via aérea, necessitando de intubação e ventilação mecânica. A bradicardia e a hipotensão devem ser tratadas inicialmente com atropina e reposição volêmica.

Após estabilização a prioridade deve ser a diminuição da absorção e o aumento da excreção da droga já absorvida. A lavagem gástrica é o método de escolha devido à possibilidade de surgimento abrupto de sintomas cardiovasculares e pelo risco de rebaixamento do nível de consciência. Está indicada até no máximo duas horas após a ingestão. O carvão ativado é efetivo na adsorção da droga: para adultos dose de ataque de 50 g por via oral ou por sonda nasogástrica e manutenção de 25 g de 4/4 horas por até no máximo 12 horas após a ingestão, dependendo da formulação, dose ingerida e das manifestações clínicas. Para pacientes com baixas ingestões de beta-bloqueadores, deve-se avaliar uso exclusivo e em dose única de carvão ativado. A descontaminação intestinal a partir da irrigação com polietilenoglicol pode ser avaliada em pacientes que ingeriram preparações de liberação lenta, em maior quantidade.

Nos casos de instabilidade hemodinâmica refratária ao tratamento inicial, outras terapias devem ser consideradas, como: marca-passo cardíaco para bradicardia; altas doses de isoproterenol para tratar hipotensão refratária e o glucagon com seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos independentes dos receptores beta-adrenérgicos. A reposição de fluidos pode ser importante diante de hipotensão arterial e evidência de hipovolemia.

O broncoespasmo pode responder aos broncodilatadores inalatórios. Em casos refratários pode ser necessário o uso de beta-adrenérgicos e/ou adrenalina por via parenteral.

O uso de diazepam está indicado nos casos de convulsões e o soro glicosado hipertônico quando houver hipoglicemia. Casos de convulsões refratárias a essas medidas podem se beneficiar do uso de propofol.

A hemodiálise tem pouco valor nas intoxicações por beta-bloqueadores lipossolúveis e com grande volume de distribuição, mas pode ser usada em ca-

sos mais graves e selecionados, como, por exemplo, nas ingestões maciças de atenolol e acebutolol.

- **glucagon**: é a droga de primeira escolha para o tratamento da bradicardia e da hipotensão. Mecanismo de ação: efeito cronotrópico e inotrópico positivos no coração devido à ativação do sistema de adenilciclase que, independentemente de beta-receptores, aumenta a contratilidade cardíaca, mesmo diante de bloqueio adrenérgico completo. Estimula a glicogenólise hepática aumentado a glicemia, com pico entre 20 e 30 minutos após sua administração.

A dose de ataque é de 3 a 10 mg para adultos infundida em um a dois minutos, seguida de infusão contínua de 1 a 5 mg/h, devido à meia-vida curta de apenas 20 minutos. Dose pediátrica: *bolus* de 0,05 mg/kg, seguido de infusão contínua de 0,07 mg/kg/h. Outra sugestão para se calcular a dose por hora para infusão contínua pode ser baseada no *bolus* incial que reverteu o quadro cardiológico. Ou seja, se foram necessários 8 mg para reverter o quadro, manter infusão de 8 mg/hora. Os efeitos colaterais são náuseas, vômitos e hiperglicemia transitória. É superior ao isoproterenol para reverter o beta-bloqueio;

- **atropina**: é usada como tratamento inicial de bradicardia sintomática com dose inicial de 0,5 mg IV em adultos e doses subsequentes até 3,0 mg. Pode haver resposta adequada em 25% dos pacientes. Dose pediátrica: 0,01 mg/kg com dose mínima de 0,1 mg e máxima de 1 mg;
- **cálcio**: pode ser considerado em pacientes com redução do inotropismo cardíaco. A dose de gluconato de cálcio para adultos é de 30 a 60 mL a 10% por via intravenosa repetido até 4 vezes com intervalo de 15 minutos. A dose máxima é de 180 mg/kg para pacientes na faixa etária pediátrica;
- **isoproterenol**: usados em casos refratários à atropina e glucagon. Iniciar com 4 µg/min e aumentar a infusão de acordo com o necessário;
- **outras catecolaminas**: dobutamina, dopamina, noradrenalina e adrenalina podem ser necessárias e deverão ser escolhidas conforme o efeito desejado; efeito alfa para pacientes hipotensos e efeito beta para pacientes bradicárdicos ou com baixo débito cardíaco;
- **insulina**: promove a utilização da glicose pelos tecidos e também pelo coração. Possui propriedades inotrópicas, melhorando a função do miocárdio tanto em quadros isquêmicos quanto nos não isquêmicos. A utilização de insulina e glicose, mantendo a normoglicemia, reverte a falência miocárdica, aumenta o fluxo sanguíneo coronariano e melhora a sobrevida quando comparada aos outros antídotos na intoxicação por propranolol. Ao contrário das outras drogas, como o glucagon e as catecolaminas, o tratamento com insulina melhora a função sem aumentar o trabalho cardíaco.

A primeira experiência clínica com o uso de insulina foi em 1999 em pacientes com intoxicação por bloqueadores de canal de cálcio. Desde então, foi também utilizada em pacientes com intoxicação por beta-bloqueadores e sua melhor indicação é no caso de miocárdio hipodinâmico.

Embora a dose de insulina regular humana não esteja bem estabelecida, é utilizada frequentemente 1 unidade/kg com 0,5 g/kg de glicose, sendo titulada conforme a melhora da contratilidade cardíaca e da hipotensão. A cada 30 minutos, caso não ocorra resposta satisfatória, pode-se aumentar a infusão até 2 unidades/kg/hora. A normoglicemia (glicemia entre 100 e 250 mg/dL) deve ser mantida. Para isto associa-se à insulina infusão contínua de glicose a 0,5 g/kg/hora. Os níveis glicêmicos devem ser monitorizados até a estabilização a cada hora. Os níveis de potássio também devem ser acompanhados em intervalos de quatro horas, enquanto persistir o tratamento e algumas horas após. Se a glicemia sérica inicial for superior a 400 mg/dL, não há necessidade de *bolus* inicial de glicose. A resposta clínica a essa terapia demora 15 a 60 minutos para ser constatada;

- **bicarbonato de sódio**: pode ser utilizado nos quadros de arritmias com alargamento do QRS. A dose é de 1 a 2 mEq/kg em *bolus* por via intravenosa, seguida de infusão contínua com a dose necessária para manter pH sanguíneo em torno de 7,50. Atenção especial para risco de alcalose e hipocalemia, secundárias a esse tratamento. Trata-se de terapia complementar à intoxicação por beta-bloqueador.

O marcapasso temporário pode ser utilizado nos casos de extrema gravidade, como no bloqueio átrio-ventricular total e na bradicardia, em que não há resposta à terapêutica farmacológica.

O balão intra-aórtico pode ser utilizado para restaurar o débito cardíaco, se as medidas acima falharem, assim como a circulação extracorpórea.

Pacientes com história de ingestão de beta-bloqueadores que permaneceram 12 horas em observação hospitalar, sem qualquer sinal de comprometimento cardiovascular e/ou do sensório, podem receber alta para observação domiciliar, baseada no pico sérico da droga e também na sua meia-vida. No entanto, pacientes que apresentaram alterações de condução átrio-ventricular e/ou depressão do sensório deverão ser admitidos em unidade de tratamento intensivo.

No Quadro 17.3 encontram-se as doses sugeridas, por beta-bloqueador, com necessidade de manutenção dos pacientes em observação hospitalar.

Quadro 17.3 Necessidade de observação hospitalar por quantidade de droga ingerida

Droga	Adulto	Criança
Atenolol	> 200 mg	> 2 mg/kg
Metoprolol	> 400 mg	> 15 mg/kg
Nadolol	> 320 mg	> 2,5 mg/kg
Propranolol	> 240 mg	> 4 mg/kg
Sotalol	> 160 mg	> 4 mg/kg
Carvedilol	> 50 mg	> 0,5 mg/kg

PROGNÓSTICO

Pacientes que sobrevivem as primeiras 24 horas da intoxicação por beta-bloqueadores têm boa evolução. Aqueles que tiveram alguma intercorrência como hipoglicemia, hipóxia ou hipoperfusão cerebral poderão ficar com sequelas (Figura 17.1).

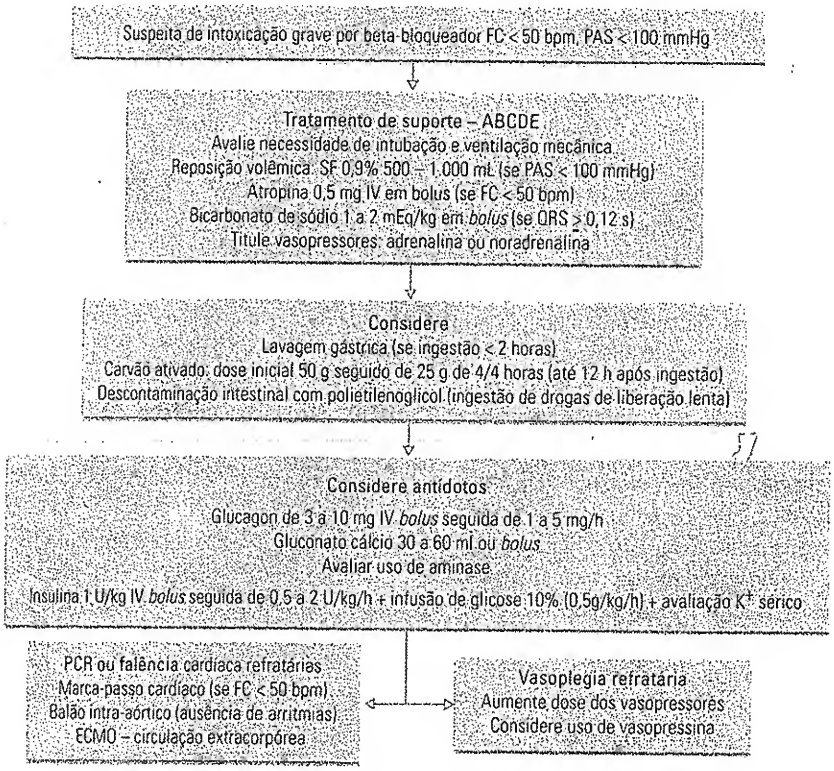


Figura 17.1 Abordagem geral do paciente intoxicado por betabloqueadores.

REFERÊNCIAS

1. Anderson AC. Management of beta-adrenergic blocker poisoning. Clin Ped Emerg Med, 9:4-16, 2008.
2. Baud FJ, Megarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. Crit Care. 2007;11(2):207.
3. Bird, SB. β-adrenergic antagonists . In Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 975-982, 2007.
4. Brosntein, AC, Spyker, DA, Cantilena, LR *et al.* 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. Clinical Toxicology, 48: 979-1178, 2010.
5. Brubacher, JR. β-adrenergic antagonists. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. New York: McGraw Hill Medical, 896-909, 2011.
6. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. Toxicol Rev. 2004;23(4):223-38.
7. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 11th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2006.
8. Henry MC, Viccellio P, Yuan J. Beta- blockers. In: Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 687-94, 1998.
9. Hoek, TLV, Morrison, LJ, Shuster, M *et al.* Cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Ressuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation, 122: S829-861, 2010.
10. Kerns W, 2nd. Management of beta-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. Emerg Med Clin North Am. 2007 May;25(2):309-31; abstract viii.
11. Love JN, Litovitz TL, Howell JM, Clancy C. Characterization of fatal beta blocker ingestion: a review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1997;35(4):353-9.
12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Noradrenergic transmission. In: Rang Hp. Pharmacology London: Churchill Livingstone 148-76, 1995.
13. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. Am J Health Syst Pharm. 2006 Oct 1;63(19):1828-35.
14. Walksman JC, Kulig KW A. Intoxicação por beta-bloqueadores. In Irwin RS, Rippe JM. Terapia Intensiva. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1291-1294, 2010.
15. Wax PM, Erdman AR, Chyka PA, *et al.* beta-blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2005;43(3):131-46.

B
roto
e o
nor
tim
foi
doe
fora
em
mer
de
evol
surt
siste
toxi
mais
I
da a
CDC
send
cont
tulis
to é
U
reu
de pr
(2.85
Todo
traçã
ção n

Botuli

18 Botulismo

Josemar de Almeida Moura
Éber Assis dos Santos Júnior

Botulismo é uma síndrome neuroparalítica rara, mas potencialmente fatal, causada pela neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum* e ocasionalmente *C. butyricum* ou *C. baratii*. O nome "botulismo" deriva da tradução para o latim da palavra *sausage* (salsicha = *botulus*), que foi a primeira fonte de contaminação descrita da doença, em 1820, quando centenas de pacientes foram afetados. O isolamento do agente ocorreu em 1897, na Bélgica, em um surto envolvendo 23 membros de um clube de músicos após ingestão de presunto contaminado, sendo que três deles evoluíram para óbito. No Brasil, a notificação de surtos e casos isolados passou a ser feita de forma sistemática a partir de 1999. Na maioria deles, a toxina identificada foi a do tipo A e os alimentos mais envolvidos foram conservas caseiras.

Média de 110 casos de botulismo é reportada anualmente nos Estados Unidos, segundo o CDC (*Center for Disease Control ad Prevention*), sendo 72% de botulismo do lactente, 25% por contaminação alimentar e os 3% restantes de botulismo de feridas. Botulismo infeccioso do adulto é apenas ocasionalmente relatado.

Uma nova causa, botulismo iatrogênico, ocorreu em quatro pacientes que receberam injeção de preparado de toxina A em altas concentrações (2.857 vezes a dose letal estimada em humanos). Todos os pacientes sobreviveram após a administração de antitoxina, mas necessitaram de ventilação mecânica prolongada e fisioterapia.

As mais altas taxas de contaminação nos Estados Unidos ocorrem no Alaska, como resultado de ingestão de peixes e mamíferos marinhos conservados por longo tempo. Outra fonte descrita é de carne de castor fermentada, fonte alimentar utilizada por caçadores. Dados do CDC encontraram incidência 1.000 vezes superior de intoxicação botulínica em nativos do Alaska quando comparados à taxa global do país (6,9/100.000 contra 0,0068/100.000).

Grande surto de botulismo envolvendo 209 pessoas aconteceu na Tailândia em 2006, estando relacionada à ingestão de broto de bambu enlatado caseiro, durante uma refeição coletiva em um evento religioso. Desses pacientes 141 foram internados e 42 apresentaram insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica.

Outro surto envolvendo o consumo de suco de cenoura industrializado contaminado com toxina botulínica tipo A ocorreu nos Estados Unidos e Canadá, em 2006, resultando na hospitalização de seis indivíduos. A refrigeração imprópria durante o transporte ou armazenamento do produto foi indicada como a provável causa do crescimento da bactéria e consequente produção da toxina. Essa contaminação poderia ser evitada com a adição de conservantes, sal ou açúcar, que poderiam evitar a germinação de esporos de *C. botulinum* em caso de refrigeração inadequada.

Em 2007, um surto de botulismo causado pela ingestão de salsicha contaminada afetou 66

indivíduos na China. As investigações identificaram ausência de refrigeração no transporte e armazenamento irregular do alimento.

Um surto em março de 2011 foi descrito em Santa Catarina, envolvendo sete casos de contaminação por ingestão de mortadela contaminada por toxina botulínica, sendo um caso fatal.

Orgãos de defesa internacionais trabalham com a possibilidade da toxina botulínica ser utilizada como arma em guerra biológica, principalmente em mísseis com mecanismo de aerossolização sofisticado, com alto poder letal. Três tentativas de ataque utilizando toxina aerossolizada foram notificadas no Japão entre 1990 e 1995 e falharam, provavelmente por dificuldades técnicas microbiológicas, falta de equipamento eficiente para a aerossolização do agente ou sabotagem interna.

FISIOPATOLOGIA

O *Clostridium botulinum* é um bastonete gram-positivo de um grupo heterogêneo de bactérias, formador de esporos, anaeróbico estrito. Pode ser encontrado facilmente em todo o mundo, distribuído largamente no solo, em sedimento marinho e em superfície de vegetais, frutas e frutos do mar. Oito cepas da bactéria se distinguem pelas propriedades antigênicas de suas toxinas (uma cepa quase sempre produz somente um tipo).

Os esporos são muito resistentes ao calor, facilmente sobrevivem em ambiente a 100°C por cinco ou mais horas. Entretanto, podem ser destruídos quando expostos à temperatura de 120°C por cinco minutos. Quando condições ambientais favoráveis estão presentes, os esporos vão germinar e se transformar em bacilos produtores de toxinas. Os parâmetros ambientais incluem exposição a ambiente anaeróbio; água com baixa acidez (ph < 4,6); ambientes com temperaturas de 25 a 37°C, embora algumas cepas possam crescer em baixas temperaturas (4°C). Algumas cepas (A e B) produzem enzimas proteolíticas que desnaturam e "estragam" o alimento, evidenciado por aparência, cheiro ou gosto desagradável. Outras cepas não possuem esse efeito, sendo impossível suspeitar da contaminação baseado na aparência, cheiro ou gosto do produto.

A neurotoxina formada é a mais potente toxina bacteriana e talvez o mais poderoso veneno conhecido. A dose letal mínima (dose capaz de provocar a morte em camundongos, experimentalmente) de toxina é de 0,0003 mcg/kg. Para efeito de comparação, o curare e o cianeto de sódio têm dose letal mínima de 500 e 10.000 mcg/kg, respectivamente. Estudos preliminares estimam que a dose letal para injeções intravenosas ou intramuscular da toxina seja de 40 UI/kg. Estima-se que 1 g de toxina aerossolizada possa matar 1,5 milhão de pessoas.

Existem oito toxinas diferentes produzidas pelo *C. botulinum* (A, B, C1, C2, D, E, F, G), mas a doença no homem é causada geralmente pelos tipos A, B, E e, mais raramente, F, sendo mais grave aquela causada pelo tipo A. A toxina do tipo E está associada à contaminação de peixes e frutos do mar. *Clostridium butyricum* e *C. baratii* são duas espécies do gênero que produzem toxinas tipos E e F. Ao contrário dos esporos, a toxina é um polipeptídeo lábil ao calor, prontamente desnaturada pelo aquecimento acima de 80°C.

A toxina ingerida é absorvida no estômago e intestino delgado, embora o intestino grosso também possa absorvê-la. Não é degradada pela acidez do suco gástrico ou enzimas digestivas. Entretanto, é inativada em água clorada depois de 20 minutos ou em água fresca depois de três a seis dias. Independentemente de sua via de entrada no organismo, a neurotoxina se dispersa largamente por via vascular e se liga a um receptor específico (*synaptotagmin* II) no sítio pré-sináptico das sinapses colinérgicas periféricas e gânglios e junções neuromusculares. A cadeia pesada da toxina se liga ao receptor, permitindo que a cadeia leve seja translocada para dentro da célula nervosa via endocitose.

Após sua entrada no citoplasma celular, a toxina produz ruptura irreversível na liberação de acetilcolina no terminal pré-sináptico. O retorno da função só ocorre após a formação de novas sinapses nervosas, um processo que leva aproximadamente seis meses. Não há envolvimento de sinapses adrenérgicas e a toxina não atravessa a barreira hematoencefálica, não ocorrendo envolvimento do sistema nervoso central.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença é classicamente descrita pelo início agudo de neuropatia craniana associado à fraqueza simétrica descendente. O CDC sugere que os

fatores que se seguem devam ser considerados para o diagnóstico:

- ausência de febre;
- déficit neurológico simétrico;
- o paciente se mantém responsivo;
- a frequência cardíaca pode estar normal ou reduzida e a pressão arterial se mantém normal;
- não há déficit sensorial, com a exceção de visão turva.

Sintomas gastrintestinais inespecíficos também podem ser relatados e eventualmente são as manifestações predominantes.

Existem cinco formas descritas da doença diferenciadas pelo modo de aquisição:

1. botulismo por ingestão de alimentos contaminados pela toxina botulínica pré-formada (intoxicação alimentar);
2. botulismo do lactente: ingestão de esporos que colonizam o trato gastrintestinal e liberam toxina formada no local;
3. botulismo de ferimentos: infecção da ferida pelo clostrídio, com subsequente produção da toxina;
4. infecção entérica do adulto por fonte desconhecida: semelhante ao botulismo do lactente;
5. botulismo por inalação: potencial inalação da toxina em partículas aerossolizadas, que poderia ocorrer em atos de bioterrorismo.

Uma sexta forma de botulismo, iatrogênica, ocorreu em 2004, por injeção de dose da toxina em alta concentração por via subcutânea. A droga deveria ter sido utilizada em pesquisa, mas foi inadvertidamente utilizada para fins estéticos.

BOTULISMO POR INTOXICAÇÃO ALIMENTAR

Ocorre após a ingestão de alimentos contaminados pela toxina botulínica pré-formada, geralmente em conservas caseiras, vegetais, carnes defumadas, peixes, condimentos e, em menor proporção, em alimentos industrializados, levando a surtos isolados por contaminação direta ou manejo inadequado após a compra dos mesmos.

O início dos sintomas é de 12 a 36 horas após a ingestão da toxina pré-formada, podendo variar de algumas horas até oito dias, conforme a quantidade e tipo de toxina ingerida.

Sintomas prodrômicos incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, boca seca e odinofagia, embora possam ocorrer em qualquer tempo no curso da doença.

O quadro clínico varia de sintomas leves a quadros mais graves, com necessidade de assistência respiratória, podendo levar a óbito em menos de 24 horas. Quanto mais curto o período de incubação, maior é a gravidade da doença. O envolvimento de nervos cranianos geralmente marca o início do quadro, incluindo visão turva (envolvimento do III, IV e VI pares cranianos), diplopia, nistagmo, ptose palpebral, disfagia, disartria e fraqueza muscular progressiva iniciando-se na região cervical, tronco, estendendo-se aos membros superiores e membros inferiores. Também podem ocorrer constipação intestinal grave e retenção urinária secundárias à paralisia dos músculos lisos. Ao exame, o paciente permanece lúcido, alerta, a menos que esteja em depressão respiratória importante. Não há febre, reflexos pupilares estão reduzidos e as pupilas encontram-se em midríase fixa e bilateral em cerca de 50% dos casos. Dispneia e paralisia respiratória podem ocorrer por paralisia diafragmática e podem requerer intubação e ventilação mecânica.

BOTULISMO DO LACTENTE

É causado pela produção da toxina botulínica pelo *C. botulinum* presente no intestino de crianças de uma semana a 12 meses de idade. A apresentação e a gravidade da doença são variáveis.

As manifestações clínicas vão desde atraso no desenvolvimento, conhecido como "síndrome do bebê frouxo", forma mais conhecida, até casos com morte súbita infantil. O quadro clínico inclui letargia, dificuldade de sucção, choro fácil, fraqueza, perda do controle da cabeça, seguidos por paralisia flácida. Estudos realizados indicaram o mel cru como importante fonte de contaminação de esporos, o que gerou a recomendação de não se utilizá-lo na alimentação de crianças menores de um ano de idade.

BOTULISMO DOS FERIMENTOS

Ocorre pela produção da toxina botulínica pelo *C. botulinum* contaminando ferimentos traumáticos ou através de drogas injetáveis ou inaláveis (sinusite por *C. botulinum* em usuários de cocaína inalada) ou após cesarianas.

O período de incubação é mais longo, em média, 10 dias, e as manifestações clínicas são semelhantes às do botulismo por ingestão da toxina, com exceção dos sintomas gastrintestinais. Febre, se presente, deve ser atribuída a infecções causadas por outro agente. As feridas não apresentam aspecto característico, podendo estar limpas.

BOTULISMO DO ADULTO E DA CRIANÇA (INDETERMINADO)

É a forma da doença em crianças acima de um ano de idade e adultos, nos quais não foi possível estabelecer a etiologia alimentar (ingestão da toxina). Em alguns casos é possível que a toxina seja produzida pelo *C. botulinum* contaminante da flora intestinal, à semelhança da doença do lactente.

DIAGNÓSTICO

Botulismo deve ser suspeitado em pacientes previamente sadios que apresentam quadro clínico de paralisia descendente simétrica na ausência de alterações sensoriais, também acompanhada de disfunção do 6° par craniano e sintomas gastrintestinais (botulismo por ingestão de toxina).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com *Miastenia gravis*, síndrome de Guillain-Barré e síndrome miastênica Lambert-Eaton (LEMS). Outras condições incluem paralisia do carrapato, poliomielite, acidente vascular cerebral, intoxicação por metais pesados, meningites, hipocalcemia, hipocalemia e envenenamento por organofosforados.

Miastenia gravis não apresenta sintomas autonômicos, enquanto esses sintomas, especialmente envolvendo salivação e disfunção erétil, sejam comuns na LEMS. Essas duas condições podem ser excluídas por eletroneuromiografia (ENM) ou estudo de anticorpos. Síndrome de Guillain-Barré geralmente envolve paralisia ascendente, manifestações sensoriais e elevação de proteínas no liquor. Pesquisa por carrapatos deveria ser feita no corpo do paciente como parte do exame físico, pois o carrapato pode ainda estar agarrado e paralisado. Exames do liquor da maioria dos pacientes com meningite e encefalite revelam elevação de proteínas, hemácias e leucócitos. Em casos de botulismo o liquor está normal.

O teste clássico para a identificação da doença é realizado apenas em centros especializados, sendo feito por meio de bioensaio. Também pode ser pesquisada a presença de *C. botulinum* e da toxina nas fezes, conteúdo gástrico, feridas e em alimentos. A coleta dos materiais para a confirmação diagnóstica (onde for disponível) deve ser realizada logo após a suspeita.

O tratamento do paciente com suspeita de botulismo deve ser iniciado logo após a coleta dos materiais para o laboratório, não devendo aguardar os resultados. A identificação laboratorial é de difícil realização e está disponível em poucos locais no país, portanto, salienta-se a importância do diagnóstico clínico da doença.

Conforme a Portaria SVS/MS nº. 5, de 21 de fevereiro de 2006, o botulismo é doença de notificação compulsória. A suspeita de um caso de botulismo exige notificação à vigilância epidemiológica local e investigação imediata. Uma vez caracterizada a suspeita de botulismo, tal fato deve ser comunicado, imediatamente, aos níveis hierárquicos superiores e áreas envolvidas na investigação, dando início ao planejamento das ações.

TRATAMENTO

Os pacientes suspeitos devem receber os cuidados primários básicos ainda no serviço de urgência (capítulo 1), com avaliação clínica das funções vitais, seguida das correções necessárias, monitorização e obtenção de acesso venoso. A seguir, o paciente deve ser internado e observado principalmente em relação à função respiratória, a partir de exame clínico, podendo ser auxiliado por oxímetro de pulso, gasometria arterial ou espirometria. Perda de 30% da capacidade vital (CV), acompanhada de quadro clínico progressivo, com hipoxemia e hipercapnia, indica a necessidade de intubação endotraqueal e ventilação mecânica.

Casos de botulismo por intoxicação alimentar devem receber laxativos, enemas ou outros catárticos, na ausência de íleo paralítico.

Existem dois tipos de antitoxina disponível para uso, quer seja a toxina heptavalente equina, usada no tratamento de crianças maiores de um ano e adultos, e a imunoglobulina humana, disponível para a utilização em crianças menores de um ano.

No Brasil está disponível o soro antibotulínico (SAB), apresentado na forma heteróloga, equina, bi ou trivalente, a ser utilizado o mais precocemente possível, sendo indicado até o sétimo dia da doença. A dose é de uma ampola de antitoxina botulínica bi ou trivalente, por via intravenosa, diluída em solução fisiológica a 0,9%, em proporção de 1:10, para infundir em aproximadamente uma hora. A solicitação deve ser feita pelo médico que diagnosticou a doença ou pela equipe de vigilância epidemiológica, condicionado ao preenchimento da ficha de notificação do caso suspeito junto à prescrição e ao relatório sucinto do quadro clínico. A indicação deve ser criteriosa, pois 9 a 20% das pessoas tratadas com o SAB podem apresentar reações de hipersensibilidade. O teste subcutâneo de sensibilidade foi excluído da rotina, por apresentar valor preditivo discutível. As reações podem ser prevenidas com a administração parenteral de corticoides (hidrocortisona 10 mg/kg) 10 a 15 minutos antes de iniciar a soroterapia.

Em caso de botulismo em feridas, a mesma não apresenta aspecto característico, podendo ser um pequeno abscesso ou uma ferida limpa, porém deve ser explorada, debridada e limpa. Podem ser utilizados antibióticos sistêmicos, como a penicilina cristalina, por via intravenosa, na dosagem de 3.000.000 a 4.000.000 UI a cada quatro horas (18 a 24.000.000 UI/dia), com o objetivo de eliminar as bactérias existentes no local. Os pacientes devem receber reforço de vacina antitetânica, em caso de haver cinco ou mais anos da última vacinação.

No botulismo do lactente, apenas os cuidados básicos e suportivos devem ser realizados, não havendo eficácia comprovada da administração de antitoxina. No caso de antibioticoterapia, a lise intraluminal das bactérias poderia aumentar a quantidade de toxina disponível para absorção.

PROGNÓSTICO

A porcentagem de óbitos por botulismo vem sendo reduzida, principalmente devido à melhoria dos cuidados intensivos, incluindo ventilação mecânica. É importante ressaltar que a mortalidade é elevada entre os casos não tratados. A assistência a pacientes suspeitos deve ser feita em unidades de terapia intensiva. A taxa de mortalidade por botulismo em pacientes que receberam tratamento adequado é de menos de 5-8%, incluindo lactentes.

Um estudo retrospectivo de 706 pacientes hospitalizados na Republica da Geórgia, que tem a maior taxa de casos de botulismo alimentar do mundo, sugere que o prognóstico pode ser estimado baseado nas manifestações da doença: a presença de dispneia à admissão identificou pacientes com aumento de mortalidade (18%), comparado com 1% quando não há dispneia à admissão. Já entre os 209 pacientes sem dispneia, fraqueza na musculatura facial ou vômitos na avaliação inicial não ocorreram óbitos.

Embora na maioria dos casos a remissão total do quadro clínico ocorra em poucos dias, alguns pacientes podem necessitar de suporte respiratório por vários meses e pode permanecer quadro de fraqueza muscular por até cerca de um ano. A resolução completa dos sintomas leva geralmente em torno de três meses. Pode haverr quadros de pneumonia por aspiração e complicações da ventilação mecânica prolongada.

A necessidade de ventilação mecânica e a idade avançada são fatores preditores independentes na piora da saúde no longo prazo dos pacientes acometidos por botulismo.

PREVENÇÃO

O botulismo por intoxicação alimentar pode ser prevenido pela destruição dos esporos ainda na fonte alimentar primária, evitando, com isso, a germinação dos mesmos e a consequente produção da toxina. Isto pode ser conseguido com aquecimento a 120°C (panela de pressão) durante 30 minutos.

A germinação é inibida a partir de baixas temperaturas (refrigeração ou congelamento), redução de pH, adição de sal, açúcar ou outras substâncias químicas, como o nitrato de sódio. A toxina pré-

-formada é inativada por aquecimento a 80°C durante 20 minutos ou a 90°C por 10 minutos.

Os resultados obtidos por Ragazani *et al.* (2008), que demonstraram contaminação por C. *botulinum* em 7% das amostras de mel cru analisadas, reforçam a recomendação de que o mel não deve ser incluído na dieta de crianças menores de um ano de idade.

UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica, devido à sua potente ação bloqueadora neuromuscular terminal, vem sendo utilizada como terapia a partir de infiltração local, em situações como blefaroespasmo, estrabismo, espasmo hemifacial, espasticidade e outras distonias demonstrando ser segura e eficaz. Outros usos citados são no tratamento de fissuras anais, na hiperhidrose palmar e axilar, na enxaqueca e na bexiga hiperativa. É importante lembrar que o tratamento não é definitivo, devido à formação de novas terminações.

A descrição de casos na literatura de intoxicação iatrogênica por aplicação estética de toxina botulínica com diluição incorreta e de produto não autorizado para uso em humanos leva à necessidade de regulamentação e controle de produtos (produção e comercialização), bem como de cadastro e fiscalização, por parte da ANVISA, dos estabelecimentos de saúde que utilizam esse produto (Figura 18.1).

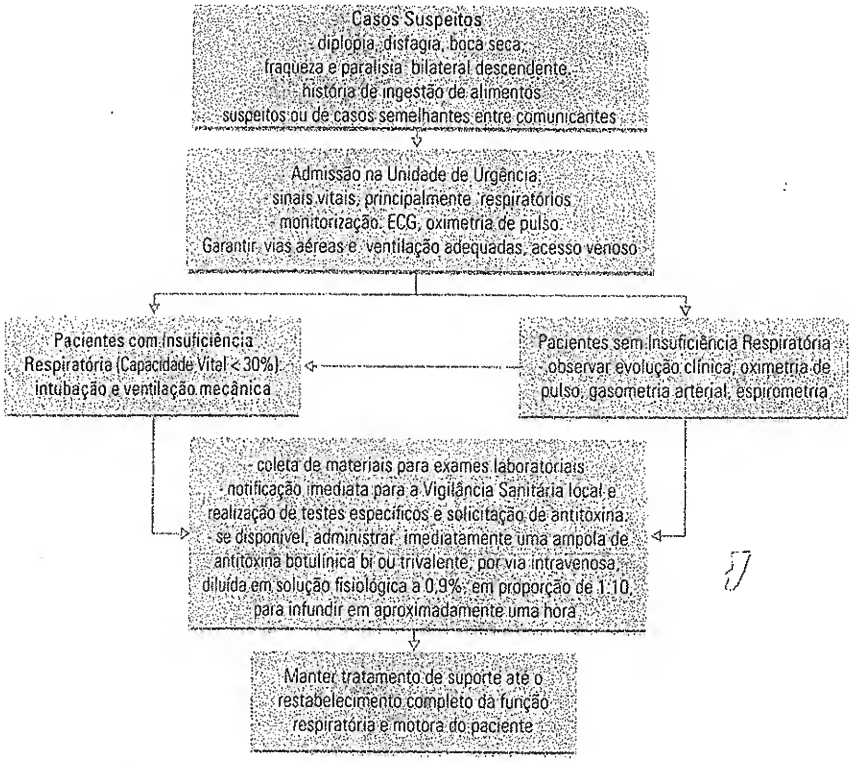


Figura 18.1 Abordagem do paciente com suspeita de botulismo.

REFERÊNCIAS

1. Kerner, J. Neue Beobachtungen uber die in Wurtemburg so haufig vorfallen Vergiftung durch den Genuss gerauchter Wurst. Tubingen, 1820. Quoted in: Damon, SR, Food Infections and Food Intoxications. Williams and Wilkins, Baltimore 1928. p.67.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual Integrado de Vigilância Epidemiológica do Botulismo. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 88p. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_botulismo.pdf. Acesso em: 17 set 2011.

3. Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, *et al.* Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. Jama. 2006 Nov 22;296(20):2476-9.

4. Botulism associated with commercial carrot juice--Georgia and Florida, September 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Oct 13;55(40):1098-9.

5. Sheth AN, Wiersma P, Atrubin D, *et al.* International outbreak of severe botulism with prolonged toxemia caused by commercial carrot juice. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2008 Nov 15;47(10):1245-51.

6. Wenham TN. Botulism: a rare complication of injecting drug use. Emerg Med J. 2008 Jan;25(1):55-6.

7. Botulism from home-canned bamboo shoots--Nan Province, Thailand, March 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Apr 14;55(14):389-92.

8. Kongsaengdao S, Samintarapanya K, Rusmeechan S, *et al.* An outbreak of botulism in Thailand: clinical manifestations and management of severe respiratory failure. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006 Nov 15;43(10):1247-56.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica Conjunta nº 001/2011. Surto de Botulismo em Santa Catarina. Brasília, 04 abr 2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br. Acesso em: 27 set 2011.

10. Sheth AN, Wiersma P, Atrubin D, *et al.* International outbreak of severe botulism with prolonged toxemia caused by commercial carrot juice. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2008 Nov 15;47(10):1245-51.

11. Zhang S, Wang Y, Qiu S, *et al.* Multilocus outbreak of foodborne botulism linked to contaminated sausage in Hebei province, China. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010 Aug 1;51(3):322-5.

12. Bleck, TP. Clostridium botulinum (botulism). In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Mandell, GL, Bennett, JE, Dolin, R, (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005, p. 2822.

13. Middlebrook, JL. Relative lethality of selected toxins. Figure In: Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed, Ellenhorn, MJ, Schonwald, S, Ordog, G, *et al* (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore 1997. p.1055.

14. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. Mov Disord. 1988;3(4):333-5.

15. Herrero BA, Ecklung AE, Streett CS, *et al.* Experimental botulism in monkeys--a clinical pathological study. Exp Mol Pathol. 1967 Feb;6(1):84-95.

16. Mcnally, RE, Morrison, MB, Berndt, JE, *et al.* Effectiveness of medical defense interventions against predicted battlefield levels of botulinum toxin A. Science Applications International Corp, Joppa, MD 1994.

17. Aureli P, Fenicia L, Pasolini B, *et al.* Two cases of type E infant botulism caused by neurotoxigenic Clostridium butyricum in Italy. J Infect Dis. 1986 Aug;154(2):207-11.

18. Wannemacher, RW Jr, Dinterman, RE, Thompson, WL, *et al.* Treatment for removal of biotoxins from drinking water. Fort Detrick, Frederick, MD: US Army Biomedical Research and Development Laboratory. Technical report 9120.

19. Jin R, Rummel A, Binz T, *et al.* Botulinum neurotoxin B recognizes its protein receptor with high affinity and specificity. Nature. 2006 Dec 21;444(7122):1092-5.

20. Chai Q, Arndt JW, Dong M, *et al.* Structural basis of cell surface receptor recognition by botulinum neurotoxin B. Nature. 2006 Dec 21;444(7122):1096-100.

21. Black JD, Dolly JO. Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by acceptor-mediated endocytosis. J Cell Biol. 1986 Aug;103(2):535-44.

22. Sugiyama H. Clostridium botulinum neurotoxin. Microbiol Rev. 1980 Sep;44(3):419-48.

23. Varma JK, Katsitadze G, Moiscrafishvili M, *et al.* Signs and symptoms predictive of death in patients with foodborne botulism--Republic of Georgia, 1980-2002. Clinical infectious diseases

: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2004 Aug 1;39(3):357-62.

24. O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. Neurology. 1998 Jan;50(1):88-93.

25. Mechem CC, Walter FG. Wound botulism. Vet Hum Toxicol. 1994 Jun;36(3):233-7.

26. Centers for Disease Control and Prevention. Botulism in the United States 1899-1996: Handbook for Epidemiologists, Clinicians & Laboratory Workers, 1998.

27. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, *et al.* Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. Am J Med. 1984 May;76(5):794-8.

Cáusticos 19

Cecília Maria de Souza Lagares Dabien Haddad

As ingestões de produtos cáusticos, ainda nos dias de hoje, representam um grave problema de saúde pública. Além de gerarem controvérsia na rotina médica quanto à conduta e tratamento adequados, necessitam de internações de alto custo, cuidados em longo prazo, num cenário em que boa parte dos serviços não se mostra "capaz" ou "minimamente habilitado" para a condução dos casos da abordagem inicial até a alta hospitalar.

Na unidade de toxicologia do Hospital João XXIII, em Belo Horizonte, representa a terceira causa de intoxicações, precedida pelas intoxicações por medicamentos e pesticidas. A despeito da mortalidade relativamente baixa, apresentam elevada morbidade.

Os acidentes cáusticos acontecem em faixas etárias com características bem peculiares (Quadro 19.1).

Essas ingestões podem resultar em graves quadros de hemorragia e/ou perfuração das vias aéreas e digestivas, além de sérios problemas debilitantes, como a estenose de esôfago ou da laringe. Cerca de 10% dos acidentes resultam em graves lesões que requerem tratamento. O risco de desenvolvimento de câncer de esôfago também é alto.

Nos Estados Unidos, foram determinadas restrições à concentração (<10%) dos produtos líquidos domissanitários e estabelecidos requisitos para proteção das crianças nas embalagens dessas substâncias perigosas. Essas medidas contribuíram, mais tarde, para a diminuição da frequência e gravidade das lesões. Infelizmente, no Brasil, isso ainda não acontece.

Quadro 19.1 Acidentes cáusticos por faixa etária

Crianças (entre 1 e 4 anos)	Adolescentes ou adultos
[illegible]	[illegible]
Domicílio e peridomicílio	Ambiente de trabalho e domicílio
Lesões tendem a ser autolimitadas, já que na maioria das vezes o acidente não [illegible] intencional [illegible] ingestão de volumes menores [illegible] associação com outras [illegible] medicamentos	Lesões são frequentemente mais graves por serem intencionais, com grandes volumes ingeridos e substâncias de uso industrial de grande potência caústica, além das associações com substâncias como etanol ou medicamentos que postergam o diagnóstico e complicam o quadro clínico

A falta de proteção da sociedade relacionada à inexistência de uma legislação reguladora da obtenção e do uso de produtos cáusticos, bem como às tampas seguras para esses produtos, nos expõe claramente às consequências desses acidentes cáusticos. Na população de renda mais baixa, o hábito de fazer sabão em casa leva-os a possuir latas mal-acondicionadas, contendo soda cáustica destinada a saponificar gorduras animais. As crianças ingerem acidentalmente o conteúdo dos restos deixados ao acaso em latas, garrafas coloridas ou de refrigerantes. A deglutição de pedaços de cáustico ainda sólido, como se fossem torrões de açúcar, pode provocar lesões graves (Figura 19.1).

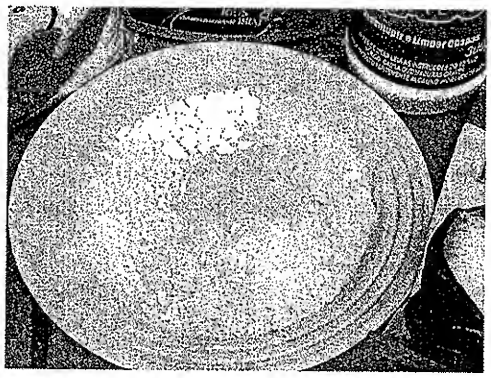


Figura 19.1 Substância cáustica inadequadamente condicionada. Fonte: clubedeciencias2009.blogspot.com, acesso em dezembro de 2012.

Os cáusticos podem ser agrupados basicamente em duas grandes categorias, os ácidos fortes (pH < 2) e as bases fortes (pH >12) (Quadro 19.2).

A exposição da superfície de revestimento dos tratos respiratório e digestivo a essas substâncias, de pH tão extremos, resulta numa necrose de coagulação (ácidos) ou necrose de liquefação (bases). A necrose de liquefação ocorre, tipicamente, em toda a espessura da parede do órgão afetado, sendo, de regra, extensa e profunda. A necrose de coagulação resulta na formação de uma camada coagulada, um tanto protetora, sobre a área lesada, o que limita a profundidade da lesão, apesar de poderem ocorrer lesões que comprometem toda a espessura do órgão. No Quadro 19.3 são descritos as principais variáveis que determinam a extensão da lesão. O Quadro 19.4 mostra exemplos de ácidos, álcalis e oxidantes.

Quadro 19.2 Alguns valores comuns de pH

Substância	pH
Ácido de bateria	1.0
Suco gástrico	2.0
Sumo de limão	2.2
Refrigerante tipo cola	2.5
Vinagre	2.9
Sumo de laranja ou maçã	3.5
Cerveja	4.5
Café	5.0
Chá	5.5
Chuva ácida	<5.6
Saliva pacientes com câncer (cancro)	4.5 – 5.7
Leite	6.5 – 6.7
Água pura	7.0
Saliva humana	6.5 – 7.4
Sangue	7.34 – 7.45
Água do mar	8.0
Sabonete de mão	9.0 – 10.0
Amônia caseira	11.0
Água sanitária	12.0
Hidróxido de sódio caseiro	13.0

BASES

As substâncias alcalinas, particularmente usadas na limpeza em geral, especialmente de ralos, esgotos e fogões, que contêm NaOH e/ou KOH, têm representado a grande maioria (60%) dos casos de ingestão cáustica. A introdução no mercado de produtos para limpeza de esgotos, na forma líquida, contendo altas concentrações de bases fortes (30-40%) aumentou marcadamente a incidência e a gravidade das lesões por ingestão cáustica. Por não possuírem cheiro e gosto, grandes quantidades podem ser ingeridas antes das vítimas apresentarem qualquer reação. As formas sólidas normalmente resultam em alto número de lesões em orofaringe e supraglóticas pela limitação à ingestão de grandes quantidades. As formas líquidas tendem a causar queimaduras

mais extensas e circunferenciais no esôfago, pelo seu total contato com a superfície do órgão. O estômago é acometido em apenas 20% de todas as ingestões de substâncias alcalinas.

Quadro 19.3 Principais variáveis que determinam a extensão da lesão

Intenção de seu ato (acidental ou proposital)
Quantidade
Concentração do material ingerido
Forma (sólido ou líquido)
Presença ou ausência de alimentos no estômago
Presença de vômitos
Aspiração do conteúdo gástrico
Doenças preexistentes

Quadro 19.4 Ácidos e bases mais comumente relacionados a acidentes cáusticos

Ácidos	1. ácido clorídrico (ácido muriático) de limpeza, produtos de limpeza de piscinas 2. ácido sulfúrico (ácido da bateria de automóvel) 3. bissulfito de sódio 4. ácido oxálico 5. ácido fluorídrico 6. formaldeído: desodorante, fumigantes, embalsamamento, agentes cosméticos 7. ácido carbólico (fenol, creosol, de creosoto), antissépticos e conservantes
Álcalis	1. hidróxido de potássio ou sódio: detergentes, produtos de limpeza, forno, limpa próteses 2. hipoclorito de sódio, cloro 3. detergentes, amaciantes 4. amônia: produtos para limpeza e polimento de metais, tintas e corantes, cabelo, produtos antiferrugem, produtos de limpeza de joias
Oxidantes	sódio e permanganato de potássio: familiar e na indústria

Existe grande quantidade de produtos que podem resultar em lesões esôfago-gástricas, mas os princípios de abordagem após sua ingestão podem ser compartilhados. Entre esses produtos potencialmente perigosos estão alguns alvejantes domésticos, alguns cosméticos como alisantes, tintas e produtos usados para "permanentes" para cabelos, amônia, limpadores e desinfetantes que contêm fenol, detergentes iônicos e pilhas alcalinas tipo "botão".

Os alvejantes domésticos (<3%) têm pH próximo de neutro e resultam em queimaduras superficiais. Na maioria das vezes associam-se a uma taxa muito baixa de lesões graves. Eles são compostos clorados que a partir de reações de oxigenação se transformam em ácido hidroclorídrico. Alvejantes em forma de pós são mais perigosos por causa da lentidão de seu trânsito e pelo prolongado contato com a faringe e o esôfago.

Alguns cosméticos, como alisantes, tintas e produtos para "permanentes" dos cabelos, que contêm NaOH ou $Ca(OH)_2$, podem causar graves lesões quando ingeridos. Por alguma razão, esses produtos ainda não são obrigados a ser distribuídos em embalagens protegidas das crianças, apesar de ser crescente o número de acidentes envolvendo-as.

Apesar da amônia de uso doméstico ser menos concentrada que o necessário para causar lesões graves da mucosa do esôfago (<4,5%), ainda é responsável por alguns raros casos. A gravidade nesses casos relaciona-se aos gases desprendidos por essas substâncias, quando em contato com a superfície mucosa, uma vez que eles também são cáusticos, podendo levar a graves quadros de insuficiência respiratória por edema e/ou broncoespasmo. Outros limpadores e desinfetantes de uso doméstico (como Lysol®) que contêm fenol e ou cresol são extremamente alcalinos e podem resultar em graves lesões quando pequenas quantidades são ingeridas, além de suas manifestações sistêmicas (acidose metabólica, hemólise, convulsões, lesões renais e hepáticas).

As pilhas alcalinas do tipo "botão" usadas em vários objetos, como câmara fotográfica, relógios, calculadoras, jogos eletrônicos e aparelhos de audição, contêm soluções alcalinas de hidróxido de sódio ou potássio em concentrações elevadas (26 a 45%) e metais tóxicos. A ingestão é quase sempre acidental ou por curiosidade (crianças) e em 90% dos casos passam pelo trato gastrintestinal sem provocar lesões. Quando alojadas no esôfago, mesmo que por breves períodos, devem ser retiradas imediatamente por via endoscópica, devido à elevada taxa de perfuração. O mecanismo de lesão se explica pela necrose por pressão da própria bateria, associado ao vazamento do material alcalino por um simples movimento das paredes do esôfago, onde ela está fixa, causando necrose por liquefação e descarga de corrente elétrica. Em pacientes assintomáticos, quando já tiverem pas-

sado para o estômago, já não devem ser removidas. Caso se abram ou permaneçam fixas no estômago por mais de 24 horas, está indicada sua remoção endoscópica. A maioria é eliminada em até três dias e somente 1% leva sete a 14 dias. No caso do paciente tornar-se sintomático, a qualquer momento está indicada a remoção cirúrgica das mesmas.

ÁCIDOS

A maior parte dos acidentes com ácidos acontece com a ingestão de soluções como as usadas em baterias de carro, preparadoras de superfície metálica para soldagem artesanal, limpadores de carburadores e limpadores de paredes de concreto. Os ácidos estão mais frequentemente associados a lesões gástricas e menos a lesões de esôfago (6-20%). A razão para isso é a formação de um coágulo, um tanto protetor, sobre as lesões, uma habilidade inerente do epitélio escamoso estratificado do esôfago em resistir aos ácidos melhor que às bases. Além disso, é no estômago que esse ácido será coletado, ainda agravado pelo espasmo do antro e do piloro. Os pacientes vítimas de ingestões maciças de substâncias ácidas na fase aguda tendem a vomitar comparativamente àqueles que ingerem bases, devido a esse espasmo do antro e piloro. O estômago é capaz de suportar sua acidez fisiológica, mas não a exposição maciça aos ácidos fortes, podendo resultar lesões em toda a espessura gástrica e do duodeno. A incidência de acidentes com ácidos é relacionada à reduzida prevalência de ácidos fortes nos produtos de limpeza em relação às bases, ao gosto desagradável e odor acre forte desses compostos, que os tornam mais repulsivos às possíveis vítimas. Entretanto, lesões e perfurações têm sido relatadas após ingestão de ácidos e estes devem ser tratados, como na ingestão de bases, como ameaçadores à vida dos pacientes. Também são pacientes que nessa fase inicial tendem a ficar mais graves e instáveis do que os que ingeriram bases, pois o ácido ingerido é rapidamente absorvido, causando quadros graves de acidose e distúrbios de coagulação.

FISIOPATOLOGIA

Inicialmente, a lesão cáustica do trato respiratório e digestivo causa reação inflamatória, originando edema e eritema das camadas superficiais. Nas primeiras horas do acidente essas áreas de lesão tendem a ser menos delimitadas e as lesões mais superficiais se apresentam como um eritema difuso e impreciso, mas a camada mucosa permanece intacta. O epitélio degenera dentro das primeiras 24 horas quando a lesão ultrapassa a camada superficial. Os tecidos conectivos da submucosa, que permanecem intactos, a partir daí são substituídos pela infiltração linfocitária. As fibras musculares necrosam, de forma variável, somente quando ocorrem lesões profundas. Tanto nas lesões superficiais (parciais) quanto nas lesões profundas (acometem todas as camadas dos órgãos expostos) ocorrem trombose vascular, infiltração bacteriana, saponificação de gorduras (bases) e morte celular, predominantemente do primeiro ao segundo dia.

Entre o segundo e o quarto dias, caso não ocorra perfuração aguda, inicia-se a regressão da neoformação vascular e da migração dos fibroblastos. A partir desse momento até o sétimo dia, há a conclusão da escara necrótica, com a regressão do processo de cicatrização precoce (granulação). Com a escara bem delimitada, nesse momento o risco de perfuração tende a aumentar bastante.

Após a segunda semana, as áreas lesadas estão todas preenchidas pelo tecido de granulação e os sintomas diminuem, coincidindo com o início da fase de retração do processo cicatricial. Enquanto os fibroblastos promovem vigorosa deposição de colágeno, espessando e cicatrizando as camadas do esôfago e do estômago, o processo de reepitelização vai acontecendo lentamente, nas próximas quatro semanas. A retração cicatricial continua por meses, sendo responsável por alteração da arquitetura dos órgãos e estenose nas regiões de lesões circunferenciais.

As regiões do trato respiratório e digestivo mais susceptíveis às lesões são o esfíncter superior e inferior, a impressão do arco aórtico e a área correspondente à impressão do brônquio principal esquerdo, onde o trânsito é mais lento ou a passagem é restrita. Nesses locais, apesar do peristaltismo, o contato com o material é maior, devido aos estreitamentos anatômicos, aumentando o risco de lesões transmurais.

As substâncias cáusticas cristalinas ou em forma de pós, apesar de serem mais difíceis de engolir em grandes quantidades, são muito perigosas para a faringe superior, região supraglótica, laringe e esôfago superior. O trânsito lento desses ma-

teriais causa queimaduras mais proximais, muito dolorosas, localizadas e de certa maneira limita a ingestão dos mesmos. Os compostos líquidos, por sua vez, espalham-se e podem chegar a alcançar o duodeno até que a vítima reaja à lesão. Mesmo com o trânsito rápido, toda a superfície luminal exposta do esôfago, estômago e duodeno é susceptível a queimaduras profundas. Na ingestão de ácidos, é frequente a ocorrência de espasmo do antro e/ou piloro que provoca vômitos reflexos expondo novamente a mucosa já lesada à ação dos cáusticos, agravando as lesões. Outro evento que põe em risco a vida do paciente é a aspiração do conteúdo gástrico (cáustico), que pode ocorrer durante a ingestão ou no caso de vômitos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas de ingestão de cáusticos estão relacionados à natureza, concentração, quantidade e apresentação do cáustico deglutido. Os pacientes podem apresentar-se desde pouco sintomáticos a francamente toxemiados, com evidências de perfuração visceral. As principais queixas são sensação de queimadura, edema nos lábios, boca e faringe, odinofagia, disfagia, sialorreia, vômitos e hemorragia digestiva alta, mais comumente manifesta sob a forma de hematêmese (Figura 19.2).

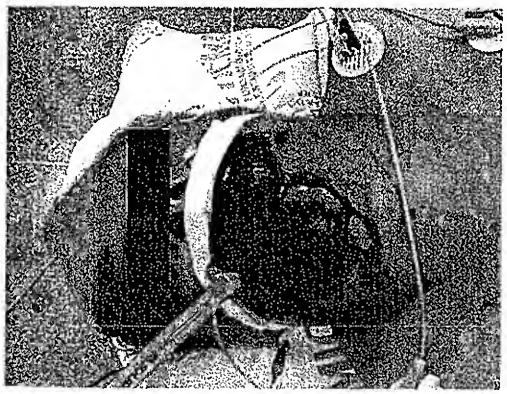


Figura 19.2 Vítima de acidente cáustico grave.
Foto: Dr. Otacílio Augusto de Paula Freitas.

A hemorragia digestiva alta é geralmente leve, mas em certas ocasiões pode ser maciça pela penetração das ulcerações em vasos esofágicos ou gástricos de grossos calibres ou, ainda, pelo estabelecimento de uma fístula aortoesofágica. Nos casos de mais gravidade, o paciente pode evoluir com distúrbios da coagulação sanguínea, o que leva a quadros hemorrágicos dramáticos. O choque pode estar presente em alguns pacientes logo após o acidente, consequente à hipovolemia. Tardio, o choque está relacionado à sepse, geralmente por pneumonia ou mediastinite.

Pode ocorrer comprometimento das vias aéreas com necessidade de cricotireoidostomia ou traqueostomia de emergência. Existem diversos trabalhos que confirmam a pobre correlação entre a gravidade das lesões esofágicas ou gástricas e a presença de sinais e sintomas. Mais de 20% dos pacientes sem lesões na orofaringe apresentam queimaduras no esôfago. O maior problema são essas lesões distais, que podem passar despercebidas. O simples exame da orofaringe não é adequado para determinar a presença e a gravidade das lesões esofágicas. Por outro lado, sialorreia, odinofagia, vômitos, disfagia, dor retroesternal e no dorso tem valor preditivo para lesões de esôfago. Dispneia, laringite, afonia, rouquidão ou estridor estão relacionados às lesões de laringe que podem comprometer a perviedade das vias aéreas. Dor torácica, hipotensão, enfisema subcutâneo, peritonite aguda (irritação peritoneal, rigidez abdominal, abolição do peristaltismo) e febre são fortemente sugestivos de perfuração visceral. Embora essa complicação possa ocorrer agudamente, é mais provável que ocorra subsequente a apresentação inicial numa fase em que a necrose é mais avançada.

ABORDAGEM INICIAL

Na abordagem inicial da vítima de acidente cáustico priorizar as vias aéreas, respiração e circulação.

Na suspeita da ingestão cáustica, isto deve ser assumido, mesmo que o paciente se apresente assintomático. A abordagem inicial, como em outras emergências, baseia-se em assegurar e manter vias aéreas, manter os sinais vitais com medidas de ressuscitação, se necessário, avaliar e tratar os distúrbios hidroeletrolíticos que podem resultar das grandes ingestões. Os equipamentos de intubação orotraqueal, para uma intubação delicada ou assistida por fibra óptica e cricotireoidostomia, devem estar prontamente disponíveis. A cricotireoidostomia percutânea, por agulha, pode ser necessária diante de edema significativo ou muita friabilidade dos tecidos. A intubação nasal, "às cegas", não é

recomendada, como forma de manutenção de vias aéreas, e deve ser evitada, pois apresenta elevado risco de perfuração dos tecidos friáveis. A história deve ser obtida o mais rápido possível, de preferência assim que o paciente estiver estável. É importante procurar o mais alto número de informações a respeito da substância e da quantidade ingerida. Caso o produto não seja conhecidamente um cáustico, o Centro de Informações Toxicológicas deve ser conectado, para que mais informações sejam dadas a seu respeito. Se possível, deve ser testado o pH da substância (pH<2,0 ou pH>12,5 potencialmente indicam lesões graves) com uma fita de pH. O exame deve priorizar a avaliação da orofaringe, laringe, abdome e pulmões. A face, boca e olhos devem ser lavados com água fria ou soro, na tentativa de eliminar qualquer partícula cáustica residual. A inspeção rigorosa dos tratos respiratórios e digestivos superiores, ao exame direto, pode ser especialmente difícil em crianças pequenas e agitadas, fazendo da nasofaringoscopia/laringoscopia flexíveis exames de grande valia. Os adultos que não conseguirem tolerar a laringoscopia indireta também devem ser submetidos à endoscopia flexível da faringe e laringe. O paciente deve ser mantido em jejum e um plano de hidratação parenteral deve ser iniciado (Figura 19.3).

Sempre que houver suspeita de lesão de toda a espessura do órgão, baseada na evidência de peritonite, febre, dor torácica intensa (especialmente em caso de enfisema subcutâneo, alargamento do mediastino, pneumomediastino ou pneumoperitônio vistos à radiografia de tórax) e/ou hipotensão, são mandatórias a exploração e intervenção cirúrgicas precoces. A exploração cirúrgica de emergência é justificada se a suspeita de perfuração é grande.

Quando não existe imediata evidência de perfuração, a condução desses pacientes ainda é bastante controversa. Em uma recente revisão da literatura, Kikendall afirma que "um médico consciencioso, que deseje determinar o manejo mais apropriado para esses pacientes, pode encontrar as mais diferentes recomendações terapêuticas baseadas na literatura". Um princípio básico é que a intervenção inicial baseia-se primeiramente na estabilização e avaliação do paciente. Com raras exceções, à admissão do paciente na sala de emergência já é tarde demais para se poder alterar a lesão estabelecida ou sua gravidade.

Figura 19.3 Lesões cáusticas nas vias aéreas por ingestão de soda cáustica.

Não induzir vômitos. Os eméticos são contraindicados, pelo potencial de reexposição do esôfago, faringe, boca e laringe ao agente cáustico.

De forma geral, a lavagem gástrica deve ser desencorajada, tanto pela probabilidade de ser muito tarde para alterar a profundidade da lesão, quanto pela possibilidade de indução de vômitos, passagem da sonda nasogástrica ou pela introdução de grandes volumes líquidos na lavagem gástrica. Outro fator que deve ser avaliado é a maior possibilidade de perfuração, quando da passagem da sonda nasogástrica "às cegas". Um diluente (água/leite) pode ser benéfico se administrado imediatamente e até 30 minutos, após a

ingestão de substâncias alcalinas sólidas ou granuladas, não excedendo 250 mL em adultos ou 10 mL/kg em crianças, pela potencial distensão gástrica, seguida de vômitos. Ácidos não devem ser diluídos, devido à excessiva produção de calor. A sucção do conteúdo gástrico, através de SNG, passada sob visão endoscópica, nas ingestões de grandes volumes de ácidos fortes, é benéfica desde que seja realizada nos primeiros 90 minutos. O espasmo do esfincter pilórico pode prolongar o contato do agente com a mucosa gástrica por até esse período e o procedimento pode prevenir a exposição do intestino delgado, além de diminuir a absorção do ácido pelo organismo.

A neutralização é contraindicada, porque é impraticável e potencialmente perigosa. A neutralização de materiais que contêm grande quantidade de ácidos ou bases tituláveis na ferida requer expressiva quantidade de ácidos ou bases fracas. Além disso, o potencial exotérmico da reação durante a neutralização dos materiais cáusticos pode produzir calor suficiente para danificar o tecido subjacente.

A avaliação do paciente inclui como exames de rotina o hemograma, dosagem de ureia, creatinina, ionograma, gasometria arterial, glicemia e amilase.

Os exames complementares de imagem só devem ser realizados nos pacientes estáveis, em que o tempo da realização dos mesmos não lhes seja prejudicial. Exames radiológicos de tórax (Figura 19.4) devem ser pedidos para a avaliação do mediastino (alargamento, presença de ar, desvio), de enfisema subcutâneo, pneumotórax, pneumoperitônio, derrames pleurais, parênquima pulmonar (pneumonite de aspiração) e abdome (pneumoperitônio e ascite).

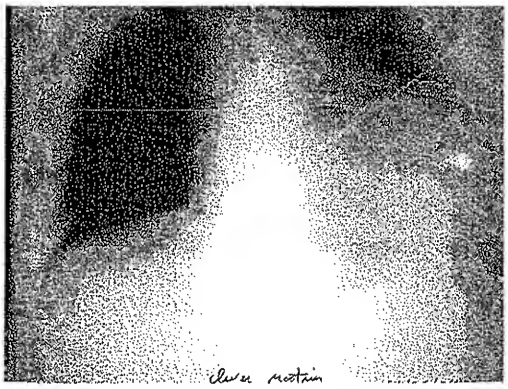


Figura 19.4 Exame radiológico de tórax mostrando alargamento do mediastino com derrame pleural.

O derrame pleural esquerdo na radiografia de tórax (e tomografia computadorizada) é um sinal de ruptura brônquica-pleural até prova em contrário. As radiografias da região cervical podem ser úteis na avaliação dos pacientes que apresentam estridor e rouquidão.

A tomografia de tórax e/ou abdome também pode ajudar nos pacientes estáveis que por alguma razão não puderam ser submetidos à endoscopia digestiva alta (Figura 19.5).

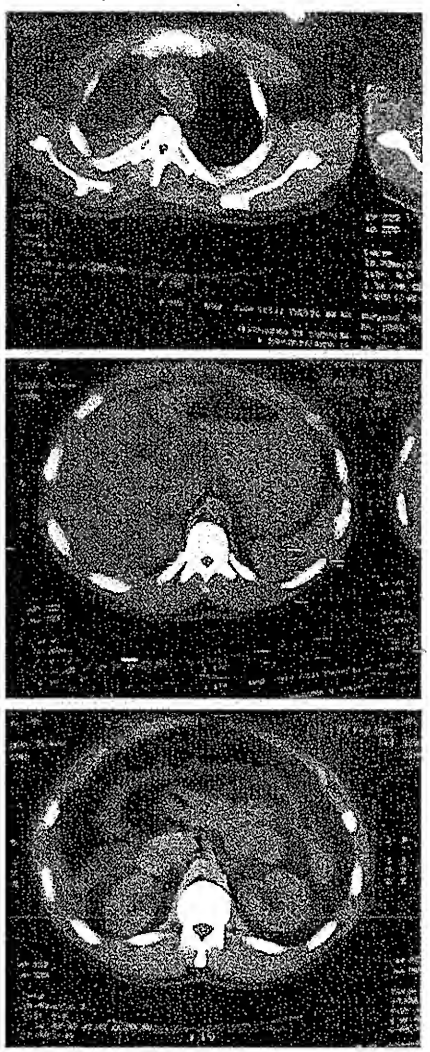


Figura 19.5 Tomografia computadorizada, mostrando derrame pleural, pneumoperitônio, líquido livre entre alças. Foto: Dra.Luciana Reis da Silveira.

Exames contrastados do esôfago não são muito úteis nos estágios agudos da lesão, a menos que haja

forte suspeita de perfuração ou antecipadamente à endoscopia, que não pode ser feita por razão alguma. As lesões focais e/ou parciais normalmente não são demonstráveis pelo esofagograma nas primeiras 24-48 horas o qual, nesse momento, oferece poucas informações, a menos que exista forte suspeita de lesão de toda a espessura do órgão. Nesses casos, a atonia e dilatação do esôfago podem confirmar a lesão ou mostrar extravasamento nos casos de perfuração. O esofagograma (Figura 19.6), quando indicado, deve ser feito com contraste hidrossolúvel pela possibilidade de perfuração.

Figura 19.6 Esofagograma, mostrando estenose distal.

ABORDAGEM SECUNDÁRIA

Se a abordagem e a avaliação iniciais estão completas e o paciente estável, os próximos passos são o controle das lesões identificadas, vigilância constante, com tratamento voltado para a progressiva deterioração e prevenção das sequelas tardias.

As complicações podem ser precoces (menos de seis semanas) e tardias. As precoces envolvem a via aérea por aspiração ou sangramento e perfuração do esôfago, choque e morte.

Das complicações precoces, as da via aérea são as mais frequentes e graves, não só pelas lesões obstrutivas que causam na laringe, na epiglote e nas cordas vocais, como também pelo aspirado que alcança a traqueia, os brônquios e o parênquima pulmonar. A intubação pode não ser suficiente para garantir a via aérea (Figura 19.7).

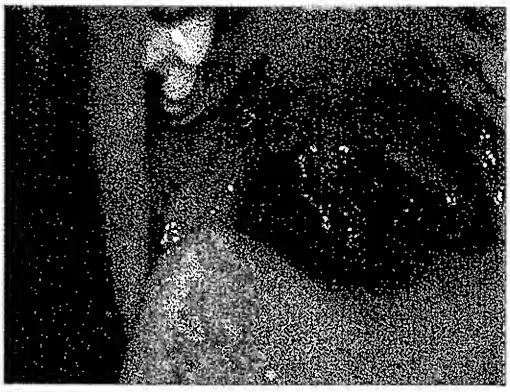


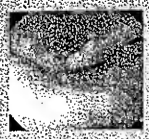
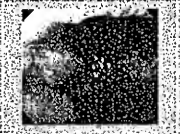
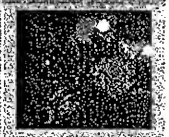
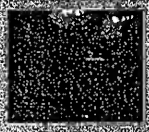
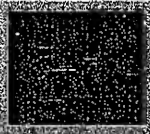
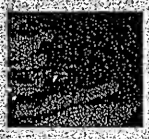
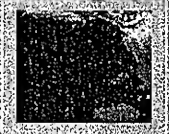
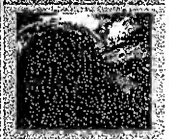
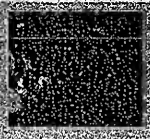
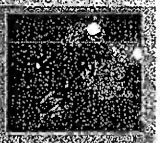
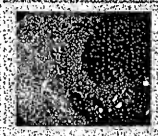
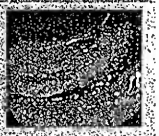
Figura 19.7 Lesão cáustica obstrutiva após uso de crack (soda cáustica).

Secundariamente, ocorrem pneumonias bacterianas, difíceis de serem tratadas, não só porque os cílios foram lesados pelo cáustico, como também pela vasta superfície inflamada, que pode tornar-se infectada por bactérias, frequentemente resistentes aos antibióticos de largo espectro que de hábito são usados.

Sérias complicações pós-ingestão cáustica, como a lesão de toda a espessura dos órgãos, com ou sem perfuração do esôfago e estômago, necessitam da intervenção cirúrgica agressiva. A perfuração pode ocorrer a qualquer tempo dentro das primeiras duas semanas pós-ingestão e a vigilância rigorosa é necessária para detectá-la o mais precoce possível. Se existir suspeita substancial de lesão de toda a espessura da parede dos órgãos, com extensa necrose, quer baseada no substrato clínico, exame endoscópico ou estudos contrastados, a toracotomia e/ou laparotomia exploradoras estão justificadas e a endoscopia contraindicada. Se a lesão é evidente, mas a necrose não está presente, é indicado o tratamento conservador, com cirurgia de *second look*, se o paciente não apresentar melhora clínica ou vier a piorar. Se for encontrada extensa necrose, a maioria dos autores concorda na indicação de esofagectomia, esofagogastrectomia ou gastrectomia se todas as camadas do estômago são acometidas (lesão transmural). Posteriormente, a reconstituição do trânsito do esôfago a partir da substituição por vísceras tubulares digestivas demonstra indiscutíveis vantagens, como a melhor chance de uma deglutição próxima do normal.

Mais frequentemente, as pequenas perfurações apresentam-se com lenta e progressiva mediastinite que, na sua evolução, estende-se por semanas com febre, dor e hipercatabolismo grave.

Quadro 19.5 Classificação Endoscópica de Zargar. Fotos de endoscopias: Dr. Artur Augusto Blom Oliveira

Grau 0	Grau 1	Grau 2		Grau 3	
Mucosa, submucosa e muscular sem alterações	Envolvem a mucosa e não resultam em descamação ou ulceração. Esofagite não erosiva, caracterizada por edema e eritema. Podem ser clinicamente distintas de formas mais graves, uma vez que o paciente também pode apresentar disfagia e odinofagia	Perda da mucosa, graus variáveis de perda da submucosa, com possível extensão até a camada muscular, que ainda permanece viável e sem lesão direta dos tecidos peri-esofágicos. A mucosa remanescente é intensamente eritematosa e a ferida usualmente coberta por exsudato brancacento ou acinzentado, antes da descamação da mucosa, podem estar presentes também hemorragia e bolhas. Quase sempre produzem sintomas significativos frequentemente levando à retração quando linear e estenose quando circunferenciais		Toda a parede do esôfago é necrótica. A extensão da lesão nos tecidos peri-esofágicos é variável. O lúmen do esôfago pode estar obliterado pelos debris necróticos e perfuração espontânea pode ocorrer. A lesão é vista como um tecido escurecido, variando do vermelho ao preto na periferia da mucosa, com ulcerações múltiplas, profundas e parede muscular esofágica não identificável. As lesões podem causar sintomas semelhantes às queimaduras de segundo grau a menos que ocorra perfuração, resultando em mediastinite, peritonite e/ou sepse	
		A: Lesões paralelas às pregas da mucosa	B: Lesões circunferenciais		
 aritenóides normais	esôfago grau 1	 aritenoides edemaciadas	esôfago grau 2B	aritenoides com necrose	 estômago grau 3B
esôfago normal	esôfago grau 1	esôfago grau 2A	 estômago grau 2B	 estômago grau 3A	estômago grau 3B
estômago normal	 estômago grau 1	estômago (antro) grau 2A		 estômago grau 3A	 estômago grau 3B
estômago retroversão normal	duodeno grau 1			 estômago com necrose localizada	 estômago retroversão necrose difusa
duodeno normal				 duodeno grau 3A	 duodeno grau 3B

Se a intervenção cirúrgica é iminente, muitos defendem a realização de endoscopia pré-operatória (exceto por perfuração), baseada na premissa da reduzida morbidade adicional que ela possa acarretar e na possibilidade de poder postergar um procedimento cirúrgico ou mesmo a própria cirurgia, se a endoscopia não mostrar dados evidentes de lesão total dos órgãos. As evidências clínicas que recomendam o procedimento cirúrgico de urgência podem ser tão fortes que não justifiquem a endoscopia, mas nos casos em que elas são menos intensas é totalmente justificada.

Tem existido cada vez mais consenso universal de que a endoscopia deve ser realizada na maioria dos casos, no entanto, o que permanece controverso é "quando", "qual o método" (flexível ou rígido) e "qual a extensão" do exame.

A classificação das lesões não tem um modelo aceito universalmente e vários autores têm proposto sua própria classificação. A mais usada é a de Zargar, que clinicamente relaciona, assim como as queimaduras cutâneas, as lesões em primeiro, segundo e terceiro graus (Figura 19.8). Os achados cirúrgicos, em alguns casos, podem não corresponder aos achados endoscópicos, uma vez que as lesões podem progredir. Alguns serviços têm acrescentado, ainda, a classificação grau IV, quando à endoscopia é identificada perfuração do trato gastrintestinal.

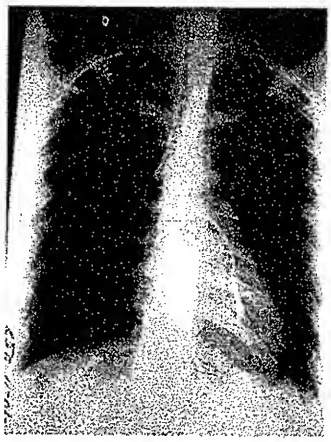


Figura 19.8 Radiografia com contraste hidrossolúvel mostrando fístula esofago-bronquica.

Todas as vítimas de acidente cáustico que apresentem qualquer sinal ou sintoma da lesão devem ser submetidas à endoscopia. Alguns autores têm defendido a não realização do exame em pacientes assintomáticos e sem evidências de lesão na orofaringe, baseado na convicção de que, na ausência de sintomas, a lesão certamente é superficial e a endoscopia não irá acrescentar qualquer benefício. Em alguns centros, esses pacientes são tratados de maneira conservadora e recebem alta após 24 horas de observação, se nenhum sintoma tiver aparecido. É importante lembrar que em mais de 20% dos pacientes, sem alguma lesão de orofaringe, pode estar presente a lesão de esôfago e existe fraca correlação entre a sintomatologia e as queimaduras parciais (que podem resultar em estenose),. Esse é um legítimo argumento para a realização de endoscopia em todos os casos. Somente 10-20% dos pacientes com lesão corrosiva gástrica apresentam lesão esofágica concomitante.

O tempo ideal para a endoscopia inicial não é universalmente definido e aceito, embora muitas autoridades no assunto recomendem sua realização entre 12 e 48 horas da lesão. Essa afirmação baseia-se no fato de que leva tempo (12-24 horas) para que as áreas lesadas do esôfago e estômago fiquem bem demarcadas, permitindo significativa avaliação significativa. Entretanto, Wijburg e alguns outros defendem a realização da endoscopia o mais breve possível. Um dos benefícios da endoscopia precoce é a possibilidade de liberar o paciente mais rápido, nos casos em que não haja lesões. Até o momento, não existem estudos comparando a eficácia e a acurácia diagnóstica das endoscopias precoces *versus* as endoscopias realizadas um ou dois dias após a ingestão cáustica.

Ocasionalmente, algum paciente se apresentará mais tardiamente ao serviço de emergência. Na maioria das vezes, são casos que vieram encaminhados de outros serviços, onde foram prestados os primeiros atendimentos. Quando ocorrerem esses casos, o tratamento conservador deve ser o objetivo, a menos que ocorram complicações. A endoscopia não é recomendada, especialmente se já tiverem passado 48 horas ou mais da ingestão ou naqueles pacientes que vêm recebendo altas doses de corticoides, pelo alto risco de perfurações. Nessas situações, a maioria dos autores recomenda a realização de radiografias com contraste hidrossolúvel (Figura 19.9), em vez da endoscopia para avaliar o esôfago até que passem essas primeiras duas semanas e o processo de maturação da cicatriz tenha tido início, com aumento da deposição de colágeno tipo I e consequente aumento da força de ruptura da ferida.

Figura 19.9 Lesões cáusticas graves vistas à laparotomia exploradora. Foto: Dr. Otacílio Augusto de Paula Freitas.

Não há consenso sobre o papel do endoscópio flexível *versus* o rígido, exceto que somente o endoscópio flexível permite o exame de todo o estômago e mesmo das partes proximais do intestino delgado, se indicado. Outra vantagem é que a endoscopia flexível pode ser realizada sem a necessidade da anestesia geral, na maioria dos casos. Independentemente do método utilizado, o primordial é que esses exames sejam realizados por endoscopistas experientes.

A extensão do exame é outro ponto de controvérsia. Até recentemente, a maioria dos especialistas defendia a parada do endoscópio no primeiro ponto de queimadura circunferencial mais significativo, por medo de perfuração à progressão do aparelho. Em revisão de nove casos de pacientes que sofreram queimadura cáustica acidental simultaneamente, Thompson identificou que numerosas graves lesões distais deixaram de ser diagnosticadas, usando esse protocolo. Diversos autores têm descrito a realização, com sucesso, rotineiramente, da endoscopia de todo o esôfago e estômago, apesar da existência de queimaduras circunferenciais nas porções proximais do esôfago, avançando com o endoscópio, somente nas porções onde o lúmen está bem definido e não "às cegas", até o final. Mais uma vez não se há convergência entre os defensores da endoscopia rígida e da endoscopia flexível acerca de qual o melhor método para sua realização, mas parece que, se feita com grande cautela e por endoscopista experiente, é possível de ser realizada em todos os casos de lesão parcial. A transposição de uma lesão total, por sua vez, não é aconselhável.

No exame do esôfago, o principal propósito é delimitar a localização e a extensão da lesão, uma vez que é isso o que vai influenciar o tratamento subsequente. O consenso parece ser que a experiência e a competência do examinador são os mais importantes indicadores da acurácia da avaliação endoscópica.

A avaliação dos órgãos lesados à ultrassonografia endoscópica há algum tempo foi defendida por alguns autores como mais sensível e mais específica; porém, na prática, mostrou-se mais cara, mais perigosa e sem significado estatístico quanto à sua sensibilidade como método diagnóstico complementar das lesões cáusticas.

O acompanhamento clínico rigoroso e seriado, esse sim, foi fundamental na condução dos casos, especialmente quando realizado pela mesma equipe, desde a abordagem inicial até a determinação diagnóstica responsável por alguma conduta mais invasiva.

A administração de corticoides após ingestão cáustica tem sido pensada na tentativa de diminuir a resposta inflamatória e, com isso, diminuir o risco de perfuração e estenose. Essas conclusões foram baseadas em estudos que demonstraram a diminuição de complicações de perfurações e estenoses em animais tratados com corticoides e antibióticos após lesão por ingestão cáustica. Estudos mais recentes, incluindo um randomizado prospectivo controlado por Anderson, falharam em mostrar qualquer benefício tangível, decorrente da administração de corticoides. Essa conclusão também é sustentada por uma série de estudos clínicos retrospectivos. Além do mais, se o uso do corticoide fosse de eleição, apenas o seria em casos de queimaduras circunferenciais parciais (IIB). É consenso, mesmo entre os que utilizam corticoides no tratamento

da ingestão cáustica, que não existe benefício de seu uso nos casos superficiais e nas queimaduras lineares (não circunferenciais), porque a estenose decorrente (se ocorre) é clinicamente insignificante. Nesses casos, a cicatrização sem sequelas é a "regra". Os corticoides são contraindicados em lesões óbvias de toda a espessura dos órgãos, uma vez que eles aumentam o risco de perfuração e podem retardar seu diagnóstico, por mascarar a infecção. As complicações, como úlcera péptica, hemorragia digestiva alta e infecção, não são raras com o uso de corticoides. Os antibióticos são administrados simultaneamente, quando se opta pelo uso dos corticoides no tratamento das lesões cáusticas.

O uso rotineiro de antibióticos de largo espectro como medida terapêutica isolada é controverso. Apesar de ser tentador o argumento de que os antibióticos diminuem o número de bactérias no leito da lesão do esôfago e, com isso, diminuem a inflamação, a granulação e a resposta cicatricial, estudos falham em mostrar qualquer benefício clínico, quando usados isoladamente, nos casos de queimaduras parciais. O uso de antibióticos em queimaduras totais é provavelmente justificado devido ao risco de mediastinite ou peritonite secundária à perda da barreira mucosa e muscular. Seu uso é defendido, também, quando corticoides estão sendo administrados, baseado, novamente, em estudos em animais, que mostram número significativamente mais alto de complicações quando os corticoides são usados isoladamente. Entre as opções, citam-se a ampicilina (1 g, IV, 6/6 horas, em adultos; 25 mg/kg, IV, 6/6 horas, em crianças), eritromicina (1 g, IV, 6/6 horas, em adultos; 10 mg/kg, IV, 6/6 horas, em crianças) ou a cefalotina (1 g, IV, 8/8 horas, em adultos; 80-160 mg/kg, IV, 6/6 horas, em crianças).

A prevenção de perfuração e a formação de estenoses são os objetivos quando do uso de *stents* (endopróteses) no esôfago. Alguns médicos defendem o uso de cateteres de *silastic* ou mesmo SNG como *stents*. O princípio é que a prevenção do contato entre as paredes opostas da lesão circunferencial da superfície esofágica previne as aderências e a formação da estenose. Apesar das investigações em animais e dos estudos clínicos parecerem confirmar taxa de formação estenótica, pós-ingestão cáustica, mais baixa quando são usados *stents*, eles não têm sido largamente usados na prática de rotina.

Comparativamente, os princípios para o repouso esofágico são os mesmos que para o uso de *stents*. Alega-se que a repetida irritação causada pelo trânsito alimentar seria diminuída mantendo-se o paciente em jejum, o que permitiria que o processo de reepitelização ocorresse mais rapidamente. Os modelos animais têm demonstrado que as partículas alimentares aderem ao processo de granulação cicatricial da lesão, resultando em aumento da inflamação. É necessário manter o repouso do esôfago pela alimentação por meio de sondas (por SNG, SNE, gastrostomia ou jejunostomia) ou da nutrição parenteral total central ou parenteral periférica. Não existem estudos randomizados em humanos que avaliem a eficácia desse procedimento e muitos autores recomendam dieta líquida assim que os pacientes conseguirem engolir, avançando com a mesma de acordo com a tolerância. Porém, aqui deve ser lembrada a possibilidade de perfuração do esôfago no nível das lesões, a qualquer momento, nas primeiras duas semanas pós-acidente cáustico, o que faz optar por esse repouso enquanto ocorrem a cicatrização inicial e o início da maturação. Uma vez que o esôfago intratorácico está submetido à pressão negativa, qualquer pequena lesão pode provocar significativo extravasamento para o mediastino, mesmo que de saliva ou dieta líquida. Kikendall tem defendido uma estratégia que se compromete ao repouso esofágico por 10 dias, seguido pela dieta líquida com avanço progressivo.

Alguns autores empregam gastrostomia ou jejunostomia nos casos de lesão importante nos pacientes com dificuldade prolongada de deglutição. A alimentação parenteral total é recomendada para pacientes com lesões graves, principalmente nos casos de perfuração ou com suspeita de perfuração.

O uso do tratamento antirrefluxo, com agentes pró-cinéticos e inibidores da produção de ácidos no estômago, em pacientes após ingestão cáustica, é recomendado empiricamente, mas não há estudos clínicos que documentem sua efetividade em diminuir as perfurações e as estenoses. O uso se justifica pela melhora da sintomatologia dos pacientes.

Existem compostos que teoricamente reduzem a formação de estenoses a partir de sua

habilidade em inibir o entroncamento das fibras de colágeno, depositadas pelos fibroblastos na lesão. O sucesso desses agentes não é estabelecido e seu uso não é difundido. Exemplos desses tipos de substâncias incluem N-acetilcisteína, penicilamida e beta-aminopropionitrila. Não foram colhidos dados suficientes que apoiem recomendações referentes ao seu uso no tratamento dos pacientes que ingeriram cáusticos. O uso do sucralfato para cobrir e proteger a ulceração do esôfago é recomendado empiricamente.

Na tentativa de melhora da sintomatologia apresentada pelos pacientes vítimas de acidentes cáusticos, no HJXXIII tem-se usado a lidocaína *spray* a 10% (dose máxima 10 mg/kg/dia, em adultos, e 5 mg/kg/dia, em crianças) na orofaringe como anestésico tópico. Com isso, há mais tolerância à presença das lesões ou mesmo das sondas (SNE, SNG), sem o risco do uso de analgésicos, mesmo os pouco potentes, que podem mascarar ou retardar o aparecimento de complicações (dor e defesa abdominais, febre). Pelos mesmos motivos, também se opta pelo uso de compressas e banhos frios em quadros febris.

PROGNÓSTICO

Em poucos dias, quando não há lesão do mediastino e da cavidade peritoneal, diminuem-se os sintomas agudos. As manifestações tardias são devidas às sequelas, à estenose esofágica e/ou antropilórica. Os sintomas de estenose geralmente aparecem poucos meses após a ingestão de cáusticos, mas podem demorar até um ano. A disfagia tardia indica o desenvolvimento de estenose do esôfago (benigna ou não). A plenitude epigástrica, perda de peso e vômitos sugerem obstrução do antro-piloro.

Admitindo que o paciente tenha sobrevivido sem a necessidade de esofagectomia e que o processo de cicatrização esteja ocorrendo, a detecção e intervenção precoce na formação das estenoses são os objetivos principais. A fase de contração do processo cicatricial inicia-se no final da segunda semana, após a ingestão cáustica, persistindo por meses, motivo pelo qual os pacientes tipicamente experimentam prolongado período de quiescência, seguido pelo início de uma disfagia progressiva.

A complicação tardia mais frequente e que restringe a qualidade de vida dos pacientes é a estenose esofágica ou, mais raramente, a antropilórica (especialmente após ingestão de ácidos fortes). A incidência de estenose é próxima de zero nas lesões grau I, 10-30% nos grau II e de 40-70% nos grau III. Entretanto, é importante notar que existe grande variação entre as diversas séries da literatura.

A maioria dos especialistas recomenda a realização de esofagogramas periódicos, mesmo nos pacientes assintomáticos, uma vez que a detecção e intervenção precoces são benéficas para todos. Certamente, quando existem sintomas, os exames e as intervenções são indicados com mais frequência. As dilatações do esôfago são a base do tratamento e os pacientes podem se submeter a diversos procedimentos para manter a patência e diminuir a disfagia. Tanto a dilatação anterógrada quanto a retrógrada são largamente usadas, sendo que a segunda mostra risco mais baixo de perfuração na literatura e é mais bem tolerada nos pacientes acordados. Porém, ela necessita da gastrostomia para ser realizada, pois é feita pela mesma.

Alguns pacientes não respondem à dilatação e necessitam de gastrostomia ou esofagectomia e reconstrução do trânsito, com interposição de alças de jejuno ou cólon. Outros casos são submetidos à jejunostomia, para que o paciente possa se alimentar, e posteriormente à esofagectomia, quando o esôfago não está muito aderido ao seu leito, com esofagogastroanastomose cervical, quando não houve comprometimento gástrico no acidente.

A escolha do momento certo para a realização do seguimento com exames contrastados varia de acordo com cada paciente, mas uma recomendação razoável é que seja feito a cada três ou quatro semanas nos primeiros seis meses.

Apesar da incidência exata não ser conhecida, variando aproximadamente de 2,4 a 8%, o risco da formação de câncer no esôfago nos pacientes que sofreram graves lesões, em decorrência da ingestão cáustica, é de 1.000 a 10.000 vezes mais alto que nos indivíduos normais. Estudos nos pacientes portadores de câncer de esôfago revelam que 3 a 7% deles têm história de lesão prévia por ingestão cáustica. Se a endoscopia não for possível, um esofagograma anual

é recomendado, na tentativa de detectar lesões cancerosas o mais precoce possível, apesar das pesquisas mostrarem tipicamente 15 a 40 anos de latência entre a lesão cáustica e o desenvolvimento das mesmas, nos pacientes que apresentarão a doença. O tipo histológico é epidermoide e sua localização mais comum, o esôfago torácico superior (próximo da carina), local de lesão cáustica mais intensa. Nos carcinomas associados à ingestão cáustica, o prognóstico é um pouco melhor. As maiores séries asseguram índices de ressecabilidade mais altos do que aqueles dos tumores espontâneos e sobrevida acima de cinco anos um pouco melhor.

A metaplasia escamosa e casos raros de carcinoma do estômago têm sido descritos após a lesão gástrica por substâncias cáusticas, mas não parece haver aumento na incidência de carcinoma gástrico nesses pacientes.

Pode haver encurtamento do esôfago e consequente herniação do estômago para a cavidade torácica como complicação tardia da esofagite cáustica. A esofagite de refluxo que se instala pode agravar a estenose cáustica e aumentar o encurtamento esofágico e a herniação do estômago e, assim, manter um ciclo vicioso.

A abordagem adequada e rápida poderá ao menos diminuir a complicação das necroses para outros órgãos com drásticas consequências, como nos casos registrados pelas Figuras 19.10 a 19.14.

Figura 19.11 Lesões cáusticas graves vistas à laparotomia exploradora. Foto: Dr. Otacílio Augusto de Paula Freitas.

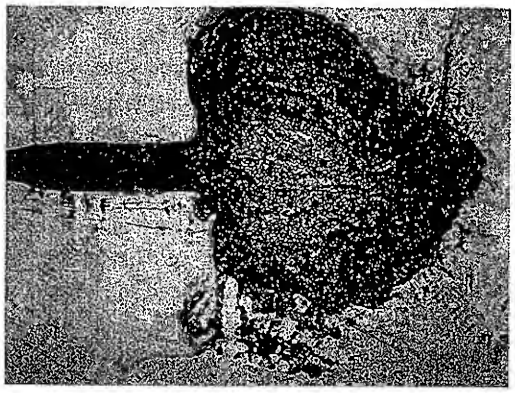


Figura 19.12 Lesões cáusticas graves vistas à laparotomia exploradora. Foto: Dr. Otacílio Augusto de Paula Freitas.

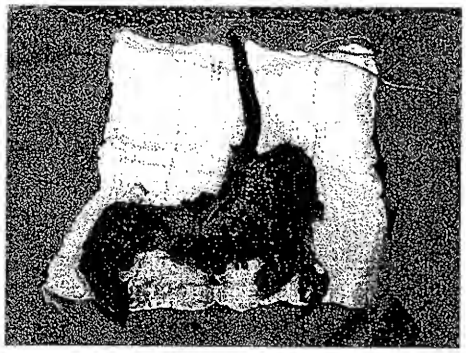


Figura 19.10 Lesões cáusticas graves vistas à laparotomia exploradora. Foto: Dr. Otacílio Augusto de Paula Freitas.

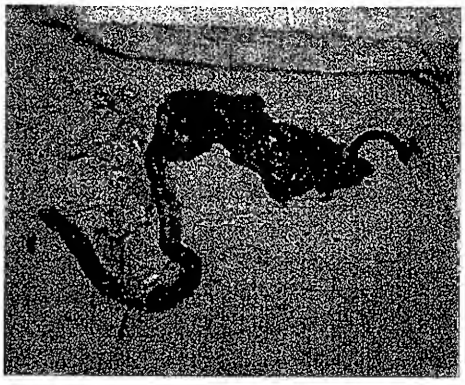


Figura 19.13 Lesões cáusticas graves vistas à laparotomia exploradora. Foto: Dr. Otacílio Augusto de Paula Freitas.

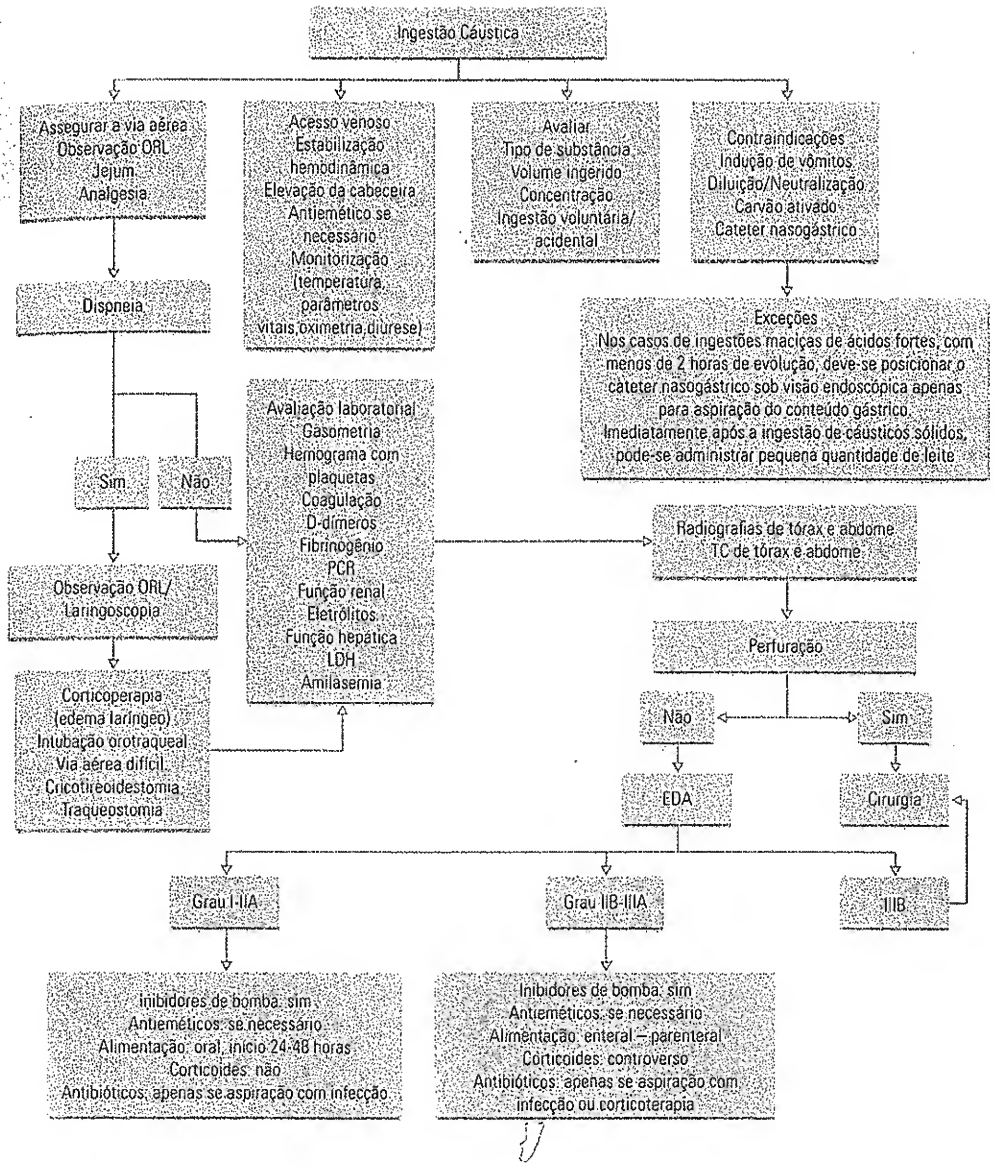


Figura 19.14 Abordagem da vítima de acidente cáustico.

REFERÊNCIAS

1. Adam JS, Birck HG. Pediatric caustic ingestion. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1982 Nov-Dec;91(6 Pt 1):656-8.
2. Ahlquist DA, Gostout CJ, Viggiano TR, *et al.* Endoscopic laser palliation of malignant dysphagia: a prospective study. Mayo Clin Proc. 1987 Oct ;62(10): 867-74.
3. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. N Engl J Med. 1990 Sep 6;323(10):637-40.
4. Andreoni B, Marini A, Gavinelli M, *et al.* Emergency management of caustic ingestion in adults. Surg Today. 1995;25(2):119-24.
5. Appelqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. Cancer. 1980 May 15;45(10):2655-8.
6. Arif A, Karetzky MS. Complications of caustic ingestion. N J Med. 1991 Mar;88(3):201-4.

7. Arevalo-Silva C, Eliashar R, Wohlgelernter J, *et al.* Ingestion of caustic substances: a 15-year experience. Laryngoscope. 2006 Aug;116(8):1422-6.

8. Wijburg FA, Beukers MM, Heymans HS, *et al.* Nasogastric intubation as sole treatment of caustic esophageal lesions. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1985 Jul-Aug;94(4 Pt 1):337-41.

9. Bonavina L, DeMeester TR, McChesney L, *et al.* Drug-induced esophageal strictures. Ann Surg. 1987 Aug;206(2):173-83.

10. Brun JG, Celerier M, Koskas F, *et al.* Blunt thorax oesophageal stripping: an emergency procedure for caustic ingestion. Br J Surg. 1984 Sep;71(9):698-700.

11. Buntain WL, Cain WC. Caustic injuries to the esophagus: a pediatric overview. South Med J. 1981 May;74(5):590-3.

12. Byrne WJ. Foreign bodies, bezoars, and caustic ingestion. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1994 Jan;4(1):99-119.

13. Cello JP, Fogel RP, Boland CR. Liquid caustic ingestion. Spectrum of injury. Archives of internal medicine. 1980 Apr;140(4):501-4.

14. Chiu HM, Lin JT, Huang SP, *et al.* Prediction of bleeding and stricture formation after corrosive ingestion by EUS concurrent with upper endoscopy. Gastrointest Endosc. 2004 Nov;60(5):827-33.

15. Doolin EJ. Composite reconstruction of the esophagus and hypopharynx after severe caustic injury. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994 Jan;103(1):36-40.

16. Dubin LM, Halpert RD, Feczko PJ, *et al.* The tube esophagogram in cases of possible esophageal stricture: a technical note. Henry Ford Hosp Med J. 1985;33(2-3):102-4.

17. Dumon JF, Meric B, Sivak MV, Jr., *et al.* A new method of esophageal dilation using Savary-Gilliard bougies. Gastrointest Endosc. 1985 Dec;31(6):379-82.

18. Estrera A, Taylor W, Mills LJ, *et al.* Corrosive burns of the esophagus and stomach: a recommendation for an aggressive surgical approach. Ann Thorac Surg. 1986 Mar;41(3):276-83.

19. Ferguson MK, Migliore M, Staszak VM, *et al.* Early evaluation and therapy for caustic esophageal injury. Am J Surg. 1989 Jan;157(1):116-20.

20. Forsen JW, Muntz HR. Hair relaxer ingestion: a new trend. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993 Oct;102(10):781-4.

21. Friedman EM. Caustic ingestions and foreign bodies in the aerodigestive tract of children. Pediatr Clin North Am. 1989 Dec;36(6):1403-10.

22. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA, *et al.* Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. Pediatrics. 1983 May;71(5):767-70.

23. Gumaste VV, Dave PB. Ingestion of corrosive substances by adults. Am J Gastroenterol. 1992 Jan;87(1):1-5.

24. Gundogdu HZ, Tanyel FC, Buyukpamukcu N, *et al.* Conservative treatment of caustic esophageal strictures in children. J Pediatr Surg. 1992 Jun;27(6):767-70.

25. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion: controversies in management. A review of 214 cases. Laryngoscope. 1980 Jan;90(1):98-109.

26. Hogan RB, Polter DE. Nonsurgical management of lye-induced antral stricture with hydrostatic balloon dilation. Gastrointest Endosc. 1986 Jun;32(3):228-30.

27. Hopkins RA, Postlethwait RW. Caustic burns and carcinoma of the esophagus. Ann Surg. 1981 Aug;194(2):146-8.

28. Kikendall JW. Caustic ingestion injuries. Gastroenterol Clin North Am. 1991 Dec;20(4):847-57.

29. London RL, Trotman BW, DiMarino AJ, Jr., *et al.* Dilatation of severe esophageal strictures by an inflatable balloon catheter. Gastroenterology. 1981 Jan;80(1):173-5.

30. Lovejoy FH, Jr. Corrosive injury of the esophagus in children: failure of corticosteroid treatment reemphasizes prevention. N Engl J Med. 1990 Sep 6;323(10):668-70.

31. Mamede RC, de Mello Filho FV. Ingestion of caustic substances and its complications. Sao Paulo Med J. 2001 Jan 4;119(1):10-5.

32. Merrell N, McCray RS. Balloon catheter dilation of a severe esophageal stricture. Gastrointest Endosc. 1982 Nov;28(4):254-5.

33. Mills LJ, Estrera AS, Platt MR. Avoidance of esophageal stricture following severe caustic burns by the use of an intraluminal stent. Ann Thorac Surg. 1979 Jul;28(1):60-5.

34. Muhlendahl KE, Oberdisse U, Krienke EG. Local injuries by accidental ingestion of corrosive substances by children. Arch Toxicol. 1978 Feb 14;39(4):299-314.

35. Palmer M, Hoffman RS, White AB. A,B,Cs of caustic ingestions in suicidal adults. Ann Emerg Med. 2007 Feb;49(2):246-7.

36. Poley JW, Steyerberg EW, Kuipers EJ, *et al.* Ingestion of acid and alkaline agents: outcome and prognostic value of early upper endoscopy. Gastrointest Endosc. 2004 Sep;60(3):372-7.

37. Royston CM, Dowling BL, Gear MW. Esophageal dilatation using the Eder Puestow dilators. Am J Surg. 1976 Jun;131(6):697-700.

38. Rubin MM, Jui V, Cozzi GM. Treatment of caustic ingestion. J Oral Maxillofac Surg. 1989 Mar;47(3):286-90.

39. Satar S, Topal M, Kozaci N. Ingestion of caustic substances by adults. Am J Ther. 2004 Jul-Aug;11(4):258-61.

40. Santos S, Pires E, Reves L, Freitas P, Deus JR. Lesões cáusticas do tracto gastrointestinal superior-Revisão da literatura e proposta de protocolo de actuação. *Ge-J Port Gastointerol 2008; 15; 63-70.*

41. Scott JC, Jones B, Eisele DW, *et al.* Caustic ingestion injuries of the upper aerodigestive tract. Laryngoscope. 1992 Jan;102(1):1-8.

42. Studley JG, Linehan IP, Ogilvie AL, *et al.* Swallowed button batteries: is there a consensus on management? Gut. 1990 Aug;31(8):867-70.

43. Stenson K, Gruber B. Ingestion of caustic cosmetic products. Otolaryngol Head Neck Surg. 1993 Nov;109(5):821-5.

44. Thompson JN. Corrosive esophageal injuries. I. A study of nine cases of concurrent accidental caustic ingestion. Laryngoscope. 1987 Sep;97(9):1060-8.

45. Thompson JN, Browne JD. Caustic ingestion and foreign bodies in the aerodigestive tract. In *Head and Neck Surgery – Otolaryngology.* Ed: Bailey BJ, *et al.* J.B. Lippincott Co.; Philadelphia, PA; 1993.

46. Ti TK. Oesophageal carcinoma associated with corrosive injury – prevention and treatment by oesophageal resection. Br J Surg. 1983 Apr;70(4):223-5.

47. Tulman AB, Boyce HW, Jr. Complications of esophageal dilation and guidelines for their prevention. Gastrointest Endosc. 1981 Nov; 27(4):229-34.

48. Wasserman RL, Ginsburg CM. Caustic substance injuries. J Pediatr. 1985 Aug;107(2):169-74.

49. Wesdorp IC, Bartelsman JF, den Hartog Jager FC, *et al.* Results of conservative treatment of benign esophageal strictures: a follow-up study in 100 patients. Gastroenterology. 1982 Mar;82(3):487-93.

50. Wijburg FA, Heymans HS, Urbanus NA. Caustic esophageal lesions in childhood: prevention of stricture formation. J Pediatr Surg. 1989 Feb;24(2):171-3.

51. Wu MH, Lai WW. Surgical management of extensive corrosive injuries of the alimentary tract. Surg Gynecol Obstet. 1993 Jul;177(1):12-6.

52. Cheng YJ, Kao EL. Arterial blood gas analysis in acute caustic ingestion injuries. Surg Today. 2003;33(7):483-5.

53. Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, *et al.* Ingestion of corrosive acids. Spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. Gastroenterology. 1989 Sep;97(3):702-7.

54. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, *et al.* The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. Gastrointest Endosc. 1991 Mar-Apr;37(2):165-9.

55. Zhou JH, Jiang YG, Wang RW, *et al.* Management of corrosive esophageal burns in 149 cases. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Aug;130(2):449-55.

A
to
al
20
ze

da
to
no
na
co
ta
ev
tre
de
de
ma
a e
çã

co
co
lhã
ção
tre
mo
laç

do

Ch

20 Chumbo

Gilberto Nable

O chumbo é um metal onipresente, em razão de sua ocorrência natural e do uso na indústria. Antes da Revolução Industrial a carga corporal total de chumbo girava em torno de 2 mg. Atualmente, nas sociedades industrializadas, atinge 200 mg para cada indivíduo, aumento de 100 vezes em dois séculos!

Alguns historiadores chegam a atribuir uma das razões da queda do Império Romano à intoxicação generalizada por esse metal. Os romanos empregavam o chumbo no sistema de encanamento, utensílios de cozinha e em vasos que concentravam uva na produção de vinho. Eram também comuns os casos de gota saturnina, que evolui com manifestações articulares típicas. Entretanto, a gota saturnina não apresenta períodos de remissão, sendo apenas mais um dos sinais de saturnismo (intoxicação pelo chumbo). Essa manifestação ocorre porque o chumbo diminui a excreção de ácido úrico, ocasionando a deposição de urato nas articulações.

Ainda hoje o envenenamento pelo chumbo é considerado a doença de origem ambiental mais comum em todo o mundo. Estima-se que 1,7 milhão de crianças americanas, ou 8,9% da população infantil daquele país, estejam expostos. Entretanto, pesquisas recentes, inclusive na China, mostram níveis mais baixos de chumbo nas populações pesquisadas do que em estudos anteriores.

As crianças comumente se intoxicam ingerindo lascas de pintura dos peitoris das janelas ou berços, cuja tinta contenha chumbo na fórmula original. Principalmente antes da Segunda Grande Guerra o carbonato de chumbo (branco) e o óxido de chumbo (vermelho) eram substâncias comuns em tintas empregadas nas pinturas externas e internas das casas. Esses compostos davam mais durabilidade e cor aos produtos. O chumbo constituía 5 a 40% dos ingredientes sólidos da tinta seca. O hábito comum de rastejar pelo chão e colocar o dedo na boca é fator determinante da intoxicação nessa faixa etária. Além disso, a absorção do chumbo varia com a idade. Um adulto absorve 10% do metal ingerido, enquanto nas crianças a absorção chega a 40%. Possuindo sistema nervoso ainda imaturo, as crianças são muito vulneráveis à intoxicação pelo chumbo, principalmente nos dois primeiros anos de vida.

Nos EUA, o uso do chumbo nas tintas foi banido pela *Consumer Product Safety Commission*, em 1978. Entretanto, muitas residências apresentam demãos de tintas velhas sob novas e as reformas expõem essas camadas, colocando seus residentes em risco. Estima-se que, nesse país, em torno de 3 milhões de toneladas de chumbo persistam inalteradas em 57 milhões de casas construídas antes de 1980, onde se usaram tintas que continham chumbo na composição, em concentrações variáveis.

Alguns casos esporádicos ou epidêmicos de intoxicação têm sido atribuídos a fontes diversas: uísque clandestino (*moonshine*), em que radiadores de automóveis são usados como condensado-

res; páprica contaminada com chumbo vermelho, que intoxicou centenas de pessoas na Hungria em 1994 – uma verdadeira epidemia de saturnismo agudo. Recentemente, em 04/06/2010, a agência Reuters noticiou a morte de 163 nigerianos, na região norte do país, crianças, a maioria, muitas delas com idades abaixo de cinco anos. A intoxicação por chumbo aconteceu em área de garimpo clandestino de ouro, na Faixa do Sahel, local dos mais miseráveis dessa nação. São incriminados também brinquedos feitos de chumbo; poeira de chumbo em galerias de tiro ao alvo; cinzas e fumaça de madeira pintada; água que passa por canos de chumbo; resíduos de joalheiros e trabalho em tipografias. Bebidas ácidas (suco de tomate, suco de frutas, bebidas à base de cola) podem liberar chumbo do verniz de vasilhames de cerâmica confeccionados de maneira inadequada. Jouglard *et al.* descreveram, recentemente, um caso de saturnismo grave num paciente que usou um caneco artesanal de cerâmica para tomar vinho durante oito anos. O verniz do caneco, presenteado pelo sogro na cerimônia matrimonial, continha chumbo. O enfermo mostrou plumbinemia inicial de 500 mcg/dL, que diminuiu rapidamente após a quelação pelo EDTA cálcico. Interessante é que os sintomas de saturnismo agudo apareceram após uma fratura do fêmur. O chumbo costuma "quelar-se" naturalmente aos ossos do corpo, permanecendo em forma inativa. Com a fratura e a remodelação óssea, o chumbo é liberado para a corrente sanguínea, desencadeando o quadro agudo.

São descritos também na literatura vários casos de saturnismo devido a balas ou estilhaços retidos no corpo humano. O quadro costuma aparecer 10 anos ou mais após o acidente, sendo que a proximidade de articulações (o líquido sinovial dissolve facilmente o chumbo) encurta bastante esse período. A inalação de gasolina pode levar à intoxicação devido à presença de chumbo orgânico (tetraetila) no combustível, em alguns países. Nesse caso, devido à sua lipossolubilidade, as manifestações são principalmente do sistema nervoso central (SNC), embora não se costume usar mais chumbo na gasolina comercial.

Os operários que trabalham nas fundições são os mais intensamente expostos, em virtude da formação de vapores e da deposição de pó contendo óxido de chumbo. Os trabalhadores em fábricas de baterias para automóveis correm risco semelhante.

FARMACOLOGIA

As principais vias de absorção são o trato gastrintestinal e o respiratório. O chumbo inorgânico distribui-se, inicialmente, para os tecidos moles, sobretudo o epitélio tubular dos rins e o parênquima hepático. Com o tempo, sofre redistribuição e deposita-se nos ossos, unhas, dentes, cabelos. Aproximadamente 95% do chumbo depositado no organismo encontram-se, finalmente, no esqueleto. Entretanto, a deposição de chumbo no osso é feita sob a forma de fosfato de chumbo terciário, praticamente desprovido de toxicidade. Na fase inicial de deposição, a concentração de chumbo é maior nas epífises dos ossos longos. De modo preferencial, nos ossos em crescimento, nos quais é possível detectar, por exame radiológico, a presença de anéis de mais densidade nos centros de ossificação da cartilagem epifisária, e sob a forma de linhas transversais nas diáfises, conhecidas como linhas de chumbo. Os fatores que alteram a distribuição do chumbo são semelhantes aos do cálcio. Assim, o paratormônio e o di-idrotaquisterol mobilizam o metal do esqueleto, aumentam sua concentração sanguínea e a sua excreção urinária. No homem, a excreção urinária representa via de eliminação importante e a concentração na urina é diretamente proporcional à plasmática.

O chumbo forma complexos estáveis com vários ligantes bioquímicos, incluindo os radicais OH, SH, e NH2. Os grupos SH são os mais importantes do ponto de vista toxicológico. É fundamental lembrar que não existe um papel fisiológico para este metal, o chumbo, no organismo humano, ao contrário do ferro, manganês e selênio, por exemplo. Sua presença nos fluidos e tecidos corporais demonstra sempre o resultado de contaminações ambientais. Portanto, sua concentração ideal no corpo humano, em decorrência disso, aproxima-se de zero.

Pequenas quantidades de chumbo inorgânico encontram-se, também, no cérebro, preferencialmente na substância cinzenta e nos núcleos da base. Como quase todo o chumbo circulante associa-se aos eritrócitos, ocorre pouca filtração glomerular. A meia-vida no sangue é de um a dois meses, obtendo-se estado de equilíbrio dinâmico em cerca de seis meses. Como a taxa de excreção é limitada, mesmo ligeiro aumento de ingestão diária pode produzir balanço positivo

do metal ao longo do tempo. Por exemplo, com a ingestão diária de 2,5 mg são necessários em torno de quatro anos para acumular a carga tóxica, enquanto a ingestão diária de 3,5 mg pode provocar manifestações em apenas alguns meses. Nesse último caso, a deposição de metal no osso é demasiado lenta para proteger os tecidos moles.

Os efeitos do chumbo no sistema nervoso são relevantes para a saúde humana. Variam de alterações sutis de comportamento (hiperatividade, baixo aproveitamento escolar, delinquência) na denominada toxicidade subclínica a comprometimentos mais graves, como na clássica neuropatia periférica, com queda do punho e do pé, característica dos pintores de paredes e de operários com exposições ocupacionais perigosas, isto há cerca de 50 anos. No extremo encontra-se a encefalopatia aguda, quase sempre uma doença de crianças, que varia da ataxia ao estupor, convulsões e coma, podendo deixar déficits irreversíveis. As alterações patogênicas neurais produzidas pelo chumbo não são bem compreendidas, nem específicas. Estudos neuroquímicos em modelos experimentais têm mostrado que o chumbo, na ausência de alterações morfológicas, produz distúrbios na neurotransmissão, inibindo a função colinérgica e reduzindo o cálcio extracelular. Muitos desses fenômenos são explicados pela habilidade do chumbo em substituir o cálcio nos tecidos, o que justifica sua avidez pela estrutura óssea, principalmente os ossos corticais, onde formam complexos muito estáveis (vida média de 20-30 anos).

No rim, os efeitos patogênicos dividem-se em dois problemas principais, a disfunção tubular reversível (às vezes associada à síndrome de Fanconi, com glicosúria, aminoacidúria e fosfatúria), frequente em crianças agudamente intoxicadas, e a nefropatia intersticial crônica, vista em indivíduos com história de exposição longa e contínua. Um achado característico é a existência de corpos de inclusão, densos e eosinofílicos, nos núcleos das células tubulares. É evidência precoce de intoxicação, muito antes que outras mudanças funcionais sejam detectáveis.

O chumbo possui também múltiplos efeitos hematológicos, conhecidos há muito tempo e utilizados no passado para controlar trabalhadores na indústria. Consistem em anemia microcítica hipocrômica (que lembra anemia ferropriva), aumento dos reticulócitos e ponteado basófilo. Todavia, costumam aparecer com níveis sanguíneos acima de 80 mcg/dL, considerado hoje muito acima do clinicamente aceitável. O ponteado basófilo resulta da inibição da enzima pirimidina-5-nucleotidase, responsável pela quebra das cadeias de RNA residuais, normalmente eliminados por essa enzima, após a extrusão do núcleo da hemácia. A anemia ocorre devido a dois defeitos básicos: o encurtamento da meia-vida das hemácias e a interferência na síntese do heme. Provavelmente, a dificuldade em sintetizar o heme decorre da inibição da enzima do ácido delta-aminolevulínico-desidratase (ALA-D). Isso resulta em excesso de protoporfirina dentro do eritrócito, com quelação de zinco no centro dessa molécula, no lugar que seria ocupado pelo ferro. Hemácias contendo zinco-protoporfirina são intensamente fluorescentes e podem ser usadas como auxílio diagnóstico na suspeita de intoxicação.

O resultado da exposição maciça e da intoxicação aguda pelo chumbo é bem conhecido e pode ser decisivo quando lembrado no diagnóstico diferencial. Entretanto, o conhecimento dos resultados da exposição residual e intoxicação subaguda em humanos é reduzido. A compreensão das consequências de ligeiro aumento da plumbinemia, na ausência de anemia, da cólica ou de encefalopatia clinicamente evidentes necessita de mais estudos. Até 1970, o nível aceito como tóxico era de 60 mcg/dL ou mais. Atualmente, de acordo com o CDC, níveis abaixo de 40 mcg/dL em adultos são aceitáveis, mas resultados acima ou iguais a 10 mcg/dL em crianças permanecem preocupantes. A exposição ao chumbo tem sido associada também à diminuição da estatura, baixa secreção do hormônio de crescimento e aumento de níveis de catecolaminas. Devido a essas graves implicações a curto e longo prazo, acreditamos que deveriam ser realizados testes (dosagem de chumbo), aos seis meses de idade, nas crianças em risco (crianças que moram em casas construídas antes de 1980, contato com adultos que poderiam trazer para o domicílio resíduos de chumbo – aqueles que trabalham em oficina de automóveis, fábrica de baterias, operários que participam de demolições –, permanência em casas que estão ou foram reformadas recentemente) e em todas as crianças com um ano de idade, principalmente as que residissem em áreas urbanas. Infelizmente essas normas preventivas não parecem incorporadas à rotina dos pediatras.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As crianças, devido à imaturidade do sistema nervoso, são mais vulneráveis aos efeitos da intoxicação por chumbo. O diagnóstico clínico pode ser desafiador, pois as manifestações podem ser inexistentes ou vagas, até mesmo em estágios avançados. Em 1996, Davoli *et al.* descreveram três crianças com níveis acima de 100 mcg/dL totalmente assintomáticas. Daí a importância das dosagens sanguíneas e da busca cuidadosa de mudanças sutis de comportamento e sintomas gastrintestinais. O quadro mais grave, uma verdadeira emergência médica, é a encefalopatia por chumbo, que costuma acometer pacientes com níveis acima de 70 mcg/dL.

Em adultos, sintoma importante é o aparecimento de sintomas gastrintestinais (dor abdominal, a clássica "cólica saturnina") e anemia. Na intoxicação crônica as manifestações mais prevalentes são as do sistema nervoso: queixas de dificuldade de concentração, alteração dos padrões de sono e mudanças do humor, tornando o diagnóstico complicado.

INTOXICAÇÃO AGUDA

A intoxicação aguda é relativamente rara e ocorre em consequência da ingestão de compostos de chumbo solúveis em ácidos ou da inalação de vapores. O contato com a boca provoca sensação adstringente local, com sede e gosto metálico. É frequente o aparecimento de náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e obstipação. Em casos de absorção rápida pode sobrevir síndrome de choque em consequência da perda maciça de líquidos através do trato gastrintestinal. A encefalopatia aguda, quase sempre uma doença de crianças, varia da ataxia ao estupor, convulsões e coma, podendo deixar déficits irreversíveis, sequelas neurológicas permanentes, incluindo retardo mental, convulsões crônicas, cegueira e hemiparesia nos casos em que o paciente sobrevive.

INTOXICAÇÃO CRÔNICA

Os sinais e sintomas de saturnismo crônico podem ser divididos em cinco categorias:

- gastrintestinais: o chumbo afeta a musculatura lisa do intestino, produzindo sintomas que constituem importante chave diagnóstica. A manifestação mais incômoda é a cólica saturnina, com dor abdominal intensa, excruciante e paroxística. Os espasmos intestinais decorrem da contração espasmódica da parede intestinal, por alterações do cálcio, análoga à que ocorre nos vasos sanguíneos, levando à hipertensão arterial. A dor pode ser confinada à região periumbilical ou epigástrica e simular grande variedade de doenças cirúrgicas ou clínicas. São frequentes também constipação, diarreia e anorexia;
- neuromusculares: a paralisia saturnina é raramente encontrada hoje em dia. A fraqueza e paralisia podem não se manifestar até que o indivíduo exerça atividade muscular prolongada. Os grupos musculares afetados são geralmente os mais ativos (extensores do antebraço, punho, dedos e músculos extraoculares). A paralisia quase sempre atinge o lado dominante. O pulso caído e, em menor grau, o pé caído, com história de exposição, têm sido considerados muito sugestivos da intoxicação pelo chumbo.

A síndrome mais grave de acometimento do SNC é a denominada encefalopatia. É muito mais comum em crianças do que em adultos. Os primeiros sinais podem consistir em falta de coordenação, vertigem, ataxia, quedas, cefaleia, insônia, agitação e irritabilidade. Os vômitos são em jato, devido à hipertensão intracraniana. Ocasionalmente as manifestações simulam lesão intracraniana expansiva. Com a evolução o paciente pode tornar-se confuso, evoluindo para letargia e coma.

Em crianças a exposição ao chumbo resulta muitas vezes em nítida deterioração mental progressiva. Podem apresentar graves distúrbios hipercinéticos, comportamento agressivo e convulsões de difícil controle. As alterações sensoriais, principalmente distúrbios da função psicomotora e visual, prejudicam seriamente a aprendizagem e o rendimento escolar. Em crianças com níveis de 30 a 50 mcg/dL foi demonstrada alta incidência de comportamento hipercinético, bem como a redução moderada, porém estatisticamente significativa, do QI;

- hematológicas: as manifestações mais comuns são anemia microcítica hipocrômica e ponteado basófilo (agregação de ácido nucleico) nas hemácias. Todavia, o ponteado basófilo não é patognomônico da intoxicação saturnina;

- **renais**: a toxicidade renal manifesta-se de duas maneiras: distúrbio reversível dos túbulos renais (observada geralmente em crianças após exposição aguda) e nefropatia intersticial irreversível (mais comum na exposição crônica);
- **outros**: outras manifestações incluem: coloração acinzentada do rosto, tônus muscular deficiente e emagrecimento. Pode haver deposição de sulfeto de chumbo ao longo das margens gengivais, com evidência de uma linha negra ou cinzenta nessa região, a chamada linha de Burton. Vários estudos demonstram relação entre níveis de chumbo e hipertensão arterial ou gota.

INTOXICAÇÃO POR CHUMBO ORGÂNICO

O chumbo tetraetila e tetrametila são compostos lipossolúveis facilmente absorvidos pela pele, pelo trato gastrintestinal e pelos pulmões. Os principais sintomas resultam do acometimento do SNC. Os pacientes queixam-se de insônia, pesadelos, cefaleia, fraqueza muscular e instabilidade emocional. A exposição intensa pode resultar em alucinações. Em caso de exposição grave, a morte pode ocorrer dentro de poucas horas. Se o paciente sobrevive, a recuperação costuma ser completa.

A intoxicação pelo chumbo é tão proteiforme e complexa que vale a pena tentar colocar os sintomas agrupados em blocos, para melhor memorização. Assim, teríamos, segundo a gravidade do saturnismo:

- **leve**: mialgia, irritabilidade, parestesias, fadiga leve, dor abdominal intermitente, letargia;
- **moderada**: cefaleia, vômitos, náuseas, fadiga grave, dor abdominal difusa e frequente, perda de peso, redução da libido, constipação intestinal, tremores, mialgias, parestesias, artralgias, labilidade emocional, dificuldade de concentração;
- **grave**: encefalopatia, neuropatia motora, convulsões, coma, cólica abdominal aguda, linha gengival de Burton, nefropatia.

EXAMES COMPLEMENTARES

Diante de paciente com suspeita de intoxicação por chumbo, devem ser solicitados: hemograma, radiografia de tórax, dosagem de chumbo no sangue, protoporfirina eritrocitária ou zinco-protoporfirina e atividade da enzima ácido delta-aminolevulínico-desidratase (ALA-D).

O hemograma, como citado anteriormente, pode fornecer indicações preciosas, como anemia e ponteado basófilo.

A radiografia simples de abdome, quando realizada precocemente na intoxicação aguda, pode demonstrar a existência de chumbo no trato gastrintestinal, devido à radiopacidade desse metal. As linhas de chumbo, observadas em radiografias de ossos longos, reforçam o diagnóstico, mas não são totalmente confiáveis.

A dosagem de chumbo no sangue é o método de escolha e mais utilizado na avaliação inicial de paciente com suspeita. Não é exame com resultado imediato. É realizada no sangue total a partir da espectrofotometria de absorção atômica. Os valores de referência clássicos preconizam níveis máximos ou iguais a 10 mcg/dL em crianças e inferiores a 40 mcg/dL em adultos. No entanto, esses valores devem ser interpretados de acordo com o grau de exposição ambiental:

- níveis inferiores a 10 mcg/dL são observados em população sem exposição ocupacional ou ambiental importantes;
- níveis sanguíneos entre 25 e 60 mcg/dL estão associados a manifestações de cefaleia, irritabilidade, dificuldade de concentração, hiporreatividade e outros sintomas psiquiátricos. Podem ainda ocorrer anemia e diminuição da condução nervosa motora;
- níveis entre 60 e 80 mcg/dL estão associados a manifestações gastrintestinais e efeitos renais subclínicos;
- níveis acima de 80 mcg/dL produzem intoxicação grave com sintomas gastrintestinais marcantes e nefropatia. A encefalopatia e a neuropatia geralmente acontecem com níveis superiores a 100 mcg/dL.

A protoporfirina eritrocitária ou zinco-protoporfirina (ZPP) está alterada quando a análise demonstra resultados acima de 35 mcg/dL (na criança) e 50 mcg/dL (no adulto). Essa alteração varia com o tempo de exposição. Pacientes com intoxicação recente têm baixa percentagem de hemácias com zinco-protoporfirina elevada, apesar da alta concentração do chumbo sanguíneo. Entretanto, na intoxicação crônica a maioria dos

eritrócitos mostra zinco-protoporfirina elevada, a despeito dos modestos aumentos da plumbinemia. A elevação da zinco-protoporfirina não é específica da intoxicação pelo chumbo, podendo estar alterada na anemia ferropriva. Sendo assim, a avaliação laboratorial da deficiência de ferro e a pesquisa de reticulócitos devem ser realizadas para descartar essa possibilidade. Servem como um dado (quando aumentadas) para inferir doença mais crônica que aguda. O índice biológico máximo permitido é de 100 mcg/dL.

A atividade da enzima ácido delta-aminolevulínico-desidratase (ALA-D) está diminuída na intoxicação pelo chumbo. A avaliação dos níveis dessa enzima tem importância nas exposições ocupacionais.

O ácido delta-aminolevulínico urinário (ALA-u) encontra-se aumentado devido à ação inibidora do chumbo na (ALA-D) no sangue. Da mesma forma que a ALA-D, tem valor nas exposições ocupacionais. Seu IBMP (índice biológico máximo permitido) é de 10 mg/g de creatinina.

A excreção urinária de chumbo, no adulto normal, é geralmente inferior a 80 mcg/L. A maioria dos pacientes intoxicados mostra concentrações urinárias entre 150 e 300 mcg/L. Contudo, nos pacientes com nefropatia crônica a excreção urinária pode situar-se dentro dos padrões normais.

Por fim, diante de um quadro sugestivo de intoxicação pelo chumbo, o exame mais utilizado é a dosagem de chumbo (sangue total) e da zinco-protoporfirina (ZPP).

É preciso não esquecer que, quando um paciente apresenta altos níveis de chumbo, torna-se imperativo que os outros contatos familiares também sejam avaliados, por conviverem no mesmo ambiente, estando também expostos.

TRATAMENTO

Diante de hipertensão intracraniana por encefalopatia, deve-se ter o cuidado com o excesso de hidratação, pois pode agravar o edema cerebral. Este deve ser tratado clinicamente com manitol e dexametasona (manitol – 1,5 g/kg de solução a 20% aplicado IV em 20 minutos e dexametasona – 1 a 2 mg/kg/dia IV em doses divididas, de 8/8 horas.)

A encefalopatia do chumbo constitui, na verdade, um dilema médico: requer diagnóstico e tratamento urgentes, mas a comprovação laboratorial, que depende da plumbinemia (para justificar a impressão diagnóstica), não está disponível de forma imediata. Contudo, provável encafalopatia pode ser deduzida de história sugestiva e achados laboratoriais compatíveis, como anemia, ponteado basófilo, dosagem de eritroprotoporfirina (especialmente se acima de 250 mcg/dL) e urinálise alterada (configurando geralmente a síndrome de Fanconi, com aminoacidúria e glicosúria). Nesse contexto, é apropriado iniciar a quelação, mesmo antes do resultado do chumbo sanguíneo. No diagnóstico diferencial, sempre considerar as potencialmente tratáveis infecções do SNC (meningite bacteriana e encefalite herpética, por exemplo). A punção lombar, nos pacientes com encefalopatia e hipertensão intracraniana, pode ser perigosa devido ao risco de herniação cerebral. Se a punção estiver fortemente indicada para afastar outras causas, é melhor realizar tomografia computadorizada do encéfalo antes do procedimento, no intuito de determinar a gravidade do edema cerebral. Ainda assim, realizada a punção, é necessário retirar o mínimo de liquor (< 1 mL) para os exames, utilizando agulha fina. Por outro lado, o tratamento empírico para essas infecções, evitando-se a punção liquórica, é outra conduta adequada enquanto se aguarda o resultado da plumbinemia.

A terapia com agentes quelantes utiliza quatro drogas principais – BAL (*British anti-Lewisite*) ou dimercaprol, edetato dissódico de cálcio (CaNa-2EDTA), d-penicilamina (Cuprimine®), e ácido 2,3 – dimercaptosuccínico, DMSA ou succímero (um derivado do dimercaprol).

A terapia com agentes quelantes, entretanto, embora seja indicada e essencial para pacientes sintomáticos, não é uma panacéia, permanecendo controvertida em muitos casos, a despeito dos 50 anos de experiência clínica nesta área. A quelação de pacientes assintomáticos ou com quadro clínico leve a moderado permanece não muito clara e existem ainda dúvidas quanto à sua segurança e eficácia. Por si mesma a quelação é um processo relativamente ineficiente, com curso típico dessa terapia diminuindo o conteúdo de metais pesados do corpo humano em 1 a 2% de cada vez. Reduzir os níveis sanguíneos para melhorar neurodisfunções cognitivas sutis, ou outras toxicidades subclínicas, pode ser adequado teoricamente, mas uma conduta que permanece não provada na prática médica atual.

Edetato dissódico de cálcio – os efeitos benéficos resultam da formação de quelatos com metais divalentes e trivalentes no organismo, que são depois mobilizados e excretados. O osso constitui a principal fonte de chumbo a ser quelada pelo CaNa2EDTA. Após a administração intravenosa (o EDTA é muito pouco absorvido pela mucosa gastrintestinal), desaparece rapidamente da circulação, apresentando meia-vida de 20 a 60 minutos. A droga localiza-se no plasma, com excreção renal de mais 95% em 24 horas. Por isto, é indispensável adequada função renal para o êxito da terapia. A principal ação tóxica do composto é sobre as células tubulares. Os efeitos renais costumam ser reversíveis e as anormalidades urinárias desaparecem rapidamente com a suspensão do tratamento. Outros efeitos colaterais são: mialgia, cefaleia, anorexia, náuseas, vômitos, glicosúria, dermatite, mal-estar, sede excessiva, calcinose no local de extravasamento do EDTA durante a administração. Mas, em geral, é uma droga bem tolerada.

É encontrado em ampolas de 10 mL (versenato de cálcio) com concentrações de 500 mg ou 1 g, para aplicação IV. Existe o versenato de cálcio para aplicação IM com apresentação de 300 mg/3 mL. A administração intramuscular resulta em boa absorção, mas ocorre dor intensa no local, sendo conveniente associar lidocaína a 2% sempre que se optar por essa via. O esquema IM é indicado sempre após primeiro ciclo IV no qual não houve reações adversas. As aplicações são de 300 mg/dia, em ambulatório, por cinco dias, em média. Os intervalos são de 15 dias, com reavaliação clínica e laboratorial no final de cada período. Para uso intravenoso, em adultos, diluir 1.000 mg (independentemente do peso corporal) em 500 mL de SF 0,9% e administrar lentamente, em gotejamento de quatro horas. A solução diluída evita o aparecimento de tromboflebite. Para amenizar a toxicidade, é importante assegurar volume urinário adequado antes e durante o tratamento.

A terapia com agentes quelantes deve ser decidida após cuidadosa consideração dos casos, pois pode estar associada a diversos efeitos colaterais. Como o chumbo é estocado nos ossos, a melhora clínica pode ser temporária, seguida por aumento das concentrações de chumbo no sangue e sinais clínicos de reintoxicação, devido à mobilização do metal. Nesses casos, os agentes quelantes necessitam ser readministrados. Os ciclos são de 3-5 dias de EDTA, seguidos por 15 dias de intervalo, com reavaliação clínica e laboratorial. O tratamento costuma ser bem-sucedido nos pacientes com acometimento extraneural. Naqueles com sinais de encefalopatia, vários graus de déficits frequentemente permanecem após a terapia.

Mais informações sobre a aplicação do EDTA podem ser obtidas em (31) 3248-9564 ou crestmg@ufmg.br

Crianças – segundo o *Center for Disease Control* (1997), a terapia é baseada nos níveis sanguíneos de chumbo: níveis abaixo de 9 mcg/dL são considerados seguros e novo teste deverá ser realizado em apenas um ano. Níveis de 10 a 14 mcg/dL devem receber orientações e nova dosagem em três meses. De 15 a 19 mcg/dL, repetir a dosagem com dois meses e orientações detalhadas; nos níveis de 20 a 44 mcg/dL, avaliação clínica, orientações, investigação ambiental e controle. Até aqui, nesses níveis, os efeitos adversos da quelação superam os potenciais benefícios. Níveis de 45 mcg/dL a 69 mcg/dL requerem avaliação clínica, orientações e quelação em 48 horas, no máximo. Níveis superiores a 70 mcg/dL constituem emergência médica, exigindo internação imediata, sendo que a quelação e a avaliação ambiental devem ser iniciadas imediatamente. Em crianças assintomáticas com dosagem de chumbo entre 45 e 69 pode-se utilizar o succímero (nome comercial: Chemet®), que apresenta menos efeitos colaterais e a grande vantagem e comodidade do uso oral. Os comprimidos contêm 100 mg cada e são usados 10 mg/kg três vezes ao dia durantes cinco dias, seguidos por 10 mg/kg duas vezes ao dia por mais 14 dias, com intervalos livres de 15 dias, quantos ciclos forem necessários. Em adultos com sintomas moderados e dosagem de chumbo de 70-100 mcg/dL pode ser usado o mesmo esquema desse medicamento oral, nas mesmas dosagens por quilo de peso e intervalos livres.

As recomendações atuais usam combinação de BAL (dimercaprol) intramuscular em dose de 3 mg/kg a cada seis horas (ou 350 a 450 mg/m²/dia IM) durante três a cinco dias associado a CaNa2EDTA nas doses de 50 mg/kg/dia (ou 1.500 mg/m²/dia em casos graves e 1.000 mg/m²/dia nos casos moderados) também por três a cinco dias. A terapêutica deve ser sempre iniciada com a injeção de BAL, seguido de CaNa2EDTA quatro horas depois. Essa sequência minimiza a

possibilidade de deterioração clínica. São aplicadas tantas quelações quantas forem necessárias. Posteriormente, se os níveis permitirem, pode-se mudar para D-penicilamina ou Succimer® oral. O Succimer é sempre a droga preferida, pois a penicilamina pode apresentar efeitos colaterais graves, permanecendo como última escolha. Por fim, a suplementação nutricional com ferro e cálcio, necessária em todos os pacientes pediátricos, objetiva diminuir a absorção do chumbo ingerido. Lembrar sempre que não se quelam indivíduos que continuam a manter exposição ocupacional ou ambiental ao chumbo e que o afastamento da exposição a este metal pode ser a única medida terapêutica indicada, principalmente nos casos assintomáticos ou oligossintomáticos.

REFERÊNCIAS

1. Algren DA. Management of the poisoned patient. Mo Med. 2008 Jan-Feb;105(1):47-52.
2. Bleecker ML, Lindgren KN, Ford DP. Differential contribution of current and cumulative indices of lead dose to neuropsychological performance by age. Neurology. 1997 Mar;48(3):639-45.
3. Bradberry S, Vale A. A comparison of sodium calcium edetate (edetate calcium disodium) and succimer (DMSA) in the treatment of inorganic lead poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009 Nov;47(9):841-58.
4. Brody DJ, Pirkle JL, Kramer RA, *et al.* Blood lead levels in the US population. Phase 1 of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988 to 1991). Jama. 1994 Jul 27;272(4):277-83.
5. Campbell C, Osterhoudt KC. Prevention of childhood lead poisoning. Curr Opin Pediatr. 2000 Oct;12(5):428-37.
6. Coria C, Cabello A, Tassara E, *et al.* [Long term consequences among children exposed to lead poisoning]. Rev Med Chil. 2009 Aug;137(8):1037-44.
7. Dempsey DA. Lead. In Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. Stanford: Appleton & Lange, 1999:199-203.
8. Davoli CT, Serwint JR, Chisolm JJ, Jr. Asymptomatic children with venous lead levels > 100 micrograms/dL. Pediatrics. 1996 Nov;98(5):965-8.
9. Klaassen CD.Heavy metals and heavy metals antagonists. In Hardman JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York:McGraw-Hill, 1996:1650-1654.
10. Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. Brain. 2003 Jan;126(Pt 1):5-19.
11. Nriagu JO. Saturnine gout among Roman aristocrats. Did lead poisoning contribute to the fall of the Empire? N Engl J Med. 1983 Mar 17;308(11):660-3.
12. Frith D, Yeung K, Thrush S, *et al.* Lead poisoning – a differential diagnosis for abdominal pain. Lancet. 2005 Dec 17;366(9503):2146.
13. Goyer RA. Lead toxicity: current concerns. Environ Health Perspect. 1993 Apr;100:177-87.
14. Harvey B. New lead screening guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention: how will they affect pediatricians? Pediatrics. 1997 Sep;100(3 Pt 1):384-8.
15. Harris DJ. The lead controversy. Pediatrics. 1993 Sep;92(3):509.
16. Homan CS, Brogan GX, Orava RS. Lead Toxicity. In Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott Raven, 1998:363-378.
17. Jouglard J, de Haro L, Arditti J, Cottin C. Um pichet à vin à l'origine d'un cas de saturnisme. Presse Med 1996;25:243-6.
18. Kakosy T, Hudak A, Naray M. Lead intoxication epidemic caused by ingestion of contaminated ground paprika. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1996;34(5):507-11.
19. Kattapong VJ, Garbarino KM, Duncan PM, *et al.* Preventing childhood lead poisoning: screening practices in the United States. Pediatrics. 1997 Jul;100(1):161.
20. Kosnett MJ. Unanswered questions in metal chelation. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1992;30(4):529-47.
21. Liebelt EL, Shannon M, Graef JW. Efficacy of oral meso-2,3-dimercaptosuccinic acid therapy for low-level childhood plumbism. J Pediatr. 1994 Feb;124(2):313-7.
22. Markiewicz T. Recognizing, treating, and preventing lead poisoning. Am J Nurs. 1993 Oct;93(10):59-62, 4.
23. Mesch U, Lowenthal RM, Coleman D. Lead poisoning masquerading as chronic fatigue syndrome. Lancet. 1996 Apr 27;347(9009):1193.
24. Mikler J, Banovcin P, Jesenak M, *et al.* Successful treatment of extreme acute lead intoxication. Toxicol Ind Health. 2009 Mar;25(2):137-40.
25. Murata K, Iwata T, Dakeishi M, *et al.* Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? J Occup Health. 2009;51(1):1-12.

26. Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ, *et al.* Bone lead levels and delinquent behavior. Jama. 1996 Feb 7;275(5):363-9.

27. Nemsadze K, Sanikidze T, Ratiani L, *et al.* Mechanisms of lead-induced poisoning. Georgian Med News. 2009 Jul-Aug(172-173):92-6.

28. O'Connor ME. CaEDTA VS CaEdTA plus BAL to treat children with elevated blood lead level. Clin Pediatr (Phila) 1992;31:386-390.

29. Osorio AM, Melius J. Lead poisoning in construction. Occup Med. 1995 Apr-Jun;10(2):353-61.

30. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, *et al.* Lead toxicity update. A brief review. Med Sci Monit. 2005 Oct;11(10):RA329-36.

31. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part I: Exposure, evaluation, and treatment. Altern Med Rev. 2006 Mar;11(1):2-22.

32. Perelman S, Hertz-Pannier L, Hassan M, *et al.* Lead encephalopathy mimicking a cerebellar tumor. Acta Paediatr. 1993 Apr;82(4):423-5.

33. Robertson WO. Chronic Poisoning: Trace Metals and Other. In Bennett JC, Plum F. Cecil Textobook of Internal Medicine. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:67-69.

34. Rowe PM. Debate over low-level lead toxicity. Lancet. 1994 Jun 11;343(8911):1495-6.

35. Rosen JF. Adverse health effects of lead at low exposure levels: trends in the management of childhood lead poisoning. Toxicology. 1995 Mar 31;97(1-3):11-7.

36. Smollin CG. Toxicology: pearls and pitfalls in the use of antidotes. Emerg Med Clin North Am. 2010 Feb;28(1):149-61, ix.

37. Trachtenbarg DE. Getting the lead out: when is treatment necessary? Postgrad Med. 1996 Mar;99(3):201-2, 7-18.

38. Turk DS, Schonfeld DJ, Cullen M, *et al.* Sensitivity of erythrocyte protoporphyrin as a screening test for lead poisoning. N Engl J Med. 1992 Jan 9;326(2):137-8.

39. Whelan EA, Piacitelli GM, Gerwel B, *et al.* Elevated blood lead levels in children of construction workers. Am J Public Health. 1997 Aug;87(8):1352-5.

40. Zhang SM, Dai YH, Xie XH, Fan ZY, Tan ZW, Zhang YF. Surveillance of childhood blood lead levels in 14 cities of China in 2004-2006. Biomed Environ Sci 2009 Aug;22(4):288-96.

41. Fontes da Web com maiores informações sobre a exposição excessiva e a intoxicação por chumbo

42. Legislação trabalhista brasileira [Citado 2001 nov 29]. Acesso em: http://www.mte.gov.br>.

43. Center for Disease Control [Cited 2011 nov 29]. Available from: http://www.cdc.gov.

44. Regulamentação da Occupational Safety Hygiene Association (USA). [Cited 2011 nov 29]. Available from: http://www.osha-slc.gov.

45. Regulamentação da Environmental Protection Agency – EPA (USA). [Cited 2011 nov 29]. Available from: http://www.epa.gov.

46. National Institute of Occupational and Safety Health – NIOSH (USA) [Cited 2011 nov 29]. Available from: http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html.

O s
p
quím
hum
pera
Trat
ge a
sob
caz
dian
para
I
dos
utiliz
ciane
ou o
III p
das b
franc
los co
te em
quím
da sua
N
franc
mica,
cianei
origin
os ale
que a

Cianet-

21 Cianeto

Éber Assis dos Santos Júnior
Adebal de Andrade Filho

Os cianetos compreendem larga escala de compostos com graus variados de complexidade química, que contêm o íon CN^-, tóxico para seres humanos e animais quando a dose de exposição supera a capacidade do organismo de desintoxicação. Trata-se da maior emergência toxicológica que exige ação assertiva e imediata da equipe assistencial, sob pena de perder o tempo para o tratamento eficaz desse paciente. Sendo assim, se o leitor estiver diante de um caso de intoxicação por cianeto, passe para os tópicos manifestações clínicas e tratamento.

Desde a Roma antiga o cianeto e seus derivados foram utilizados como arma química. Nero utilizava a água de cerejas silvestres, que contém cianeto, para envenenar os membros de sua família ou outras pessoas que o desagradassem. Napoleão III propôs o uso do cianeto para realçar a eficácia das baionetas de seus soldados durante a guerra franco-prussiana. Apesar de ser utilizada por séculos como veneno, sua identificação ocorreu somente em 1782, sendo isolado a partir de plantas pelo químico sueco Scheele, que mais tarde foi vítima da sua descoberta em um acidente de laboratório.

Na 1ª Guerra Mundial, entre 1915 e 1916, os franceses utilizaram o cianeto como arma química, por meio de uma solução concentrada de cianeto de potássio diluído em ácido sulfúrico, originando o gás cianídrico (HCN), enquanto os alemães equiparam suas tropas a máscaras que as protegiam do gás. Durante a 2ª Guerra Mundial os nazistas utilizaram o ácido cianídrico adsorvido em base farmacológica dispersível, denominada "Ziklon B", para eliminar milhões de civis e soldados inimigos. Mais recentemente, na década de 80 do século passado, alguns relatos revelam o uso do cianeto e seus derivados contra habitantes de Kurdish, cidade do Iraque, e em Shahabad, no Irã, durante a guerra Irã-Iraque. Ácido cianídrico e sais de cianeto foram encontrados em vários banheiros do metrô de Tóquio na semana seguinte ao ataque terrorista, com o gás Sarin, em março de 1995.

Elevado número de plantas utilizadas na alimentação humana e animal são cianogênicas (denomina-se cianogênese a capacidade de plantas, bactérias, fungos e algas em produzir e liberar HCN). Nos vegetais tidos como cianogênicos, o cianeto é encontrado principalmente na forma de glicosídeos. São conhecidas pelo menos 2.650 plantas cianogênicas responsáveis pela produção de mais de 60 glicosídeos diferentes, entre elas mandioca, batata-doce, inhame, milho, cana-de-açúcar, ervilha, aveia, broto de feijão, broto de bambu, cevada, feijão, soja, limão, lima, maçã, pera, pêssego, damasco, ameixa, cereja, sorgo e trigo. No Brasil, as intoxicações por cianeto mais graves são causadas por alimentos, inclusive pela mandioca, rica em glicosídeos cianogênicos (linamarina). Todas as espécies de mandioca, dependendo de características do solo e idade da

planta, podem concentrar esses tóxicos. Portanto, em um mesmo canteiro de mandioca pode-se encontrar uma gleba produtora de mandioca com teor mais alto desses glicosídeos. Baseado no aspecto da planta não é fácil distinguir a variedade tóxica da atóxica.

Vítimas de inalação de fumaça, especialmente em lugares fechados e quando há queima de plásticos, nylon, lã e outros compostos, podem sofrer intoxicação por cianeto, além da intoxicação por monóxido de carbono. O cianeto e o monóxido de carbono têm efeitos tóxicos sinérgicos e quando ocorre intoxicação por esses dois agentes há implicações na escolha do antídoto para o tratamento da intoxicação por cianeto, que será discutida adiante.

O Quadro 21.1 traz informações sobre a produção e usos de alguns compostos do cianeto.

Quadro 21.1 Fórmulas químicas, produção e usos dos compostos de cianeto

Composto	Fórmula química / nomes	Produção e usos
Cianeto de hidrogênio	HCN	O cianeto de hidrogênio é onipresente na natureza, sendo encontrado na troposfera e estratosfera não-urbana. É liberado na atmosfera a partir da queima de biomassa, vulcões e processos biogênicos naturais de plantas superiores, bactérias, algas e fungos. Uma estimativa da quantidade de cianeto liberado para o ambiente de processos naturais biogênicos não está disponível. É produzido principalmente por dois processos sintéticos catalíticos envolvendo a reação de amônia e gás natural (ou metano). Também é obtido como subproduto da produção de acrilonitrila pela oxidação e/ou amoxidação do propileno, que representa cerca de 80% da produção mundial de cianeto de hidrogênio. Ele é utilizado na fabricação de fibras sintéticas e plásticos (especialmente o acrilonitrilo-estireno), adiponitrila, metacrilato, agentes quelantes, cloreto de cianeto e sais de cianeto, no polimento de metais, em soluções para eletrogalvanoplastia, em processos metalúrgicos e fotográficos. É empregado na extração de ouro e prata e na composição de inseticidas, fumigantes e agrotóxicos. Pode ser encontrado em fumaças de incêndios, de veículos, de cigarros e de incineradores, especialmente quando há combustão incompleta de polímeros que contêm nitrogênio como plásticos, nylon, lãs e poliuretanos.
Cianeto de sódio	NaCN	É obtido principalmente pela reação direta de cianeto de hidrogênio com a respectiva base em sistemas fechados. Em menor extensão é produzido pelo derretimento de cloreto de sódio com cianamida de cálcio ou por aquecimento do sal amida de sódio com o carbono. É amplamente empregado em um grande número de processos industriais, incluindo galvanoplastia e processo de endurecimento de metais, extração de ouro e prata de minérios, flotação de metais comuns, gaseificação de carvão e fumigação de navios, automóveis, edifícios, silos de grãos, moinhos de farinha e do solo. Grandes quantidades de cianeto de sódio são utilizadas para introduzir grupos ciano em compostos orgânicos, através de uma reação orgânica com compostos halogenados para produzir nitrilas. As nitrilas podem em seguida ser convertidas em uma variedade de ácidos carboxílicos, amidas, ésteres e aminas.
Cianeto de potássio	KCN	É obtido principalmente pela reação direta de cianeto de hidrogênio com a respectiva base em sistemas fechados. É utilizado para refinação eletrolítica de platina e metal e como eletrólito para a separação de ouro, prata, cobre e de platina.
Cianeto de cálcio	$Ca(CN)_2$	É produzido pela reação de coque, carvão e calcário. Utilizado principalmente como um fumigante, porque facilmente libera cianeto de hidrogênio quando exposta ao ar, como fertilizante, desfolhante, herbicida e rodenticida, como um estabilizador de cimento e de aço inoxidável e na fabricação de aço.
Cianeto de cobre	CuCN	É utilizado em banhos de revestimento de prata, latão e ligas de cobre-estanho, como agente anti-incrustante em tintas marítimas e como inseticida e fungicida.
Cianeto de potássio e prata	$KAg(CN)_2$	É utilizado no revestimento de prata e como bactericida.

Continua...

continuação

Quadro 21.1 Fórmulas químicas, produção e usos dos compostos de cianeto

Composto	Fórmula química/nomes	Produção e usos
Ferrocianeto de sódio	$Na_4Fe(CN)_6$	É utilizado na flotação de minérios, como agente anti-aglomerante no sal e na fotografia (descoloração, tonalização e fixação).
Ferrocianeto de potássio	$K_4Fe(CN)_6$	É utilizado principalmente na fotografia, para a coloração da madeira e galvanoplastia.
Ferricianeto de potássio	$K_3Fe(CN)_6$	É fabricado pela passagem de cloro através de uma solução de ferrocianeto de potássio. É utilizado em impressão e em fotografia, como agente oxidante para remover prata de negativos e positivos, na têmpera de ferro e aço, em galvanoplastia, no tingimento de lã e como reagente laboratorial.
Cianogênio e seus derivados halogenados	$(CN)_2$ $CNCl$ $CNBr$	O cianogênio e o cloreto de cianogênio são gases, enquanto o brometo de cianogênio é um sólido. O cloreto de cianogênio é um produto de reação orgânica de precursores de ácido hipocloroso na presença de amoníaco e pode ser formado como um subproduto do cloraminação de água. É utilizado como um fumigante, como um gás combustível para soldagem e corte de metais resistentes ao calor, e como foguete propulsor de mísseis. O brometo de cianogênio é utilizado em biologia molecular para digerir algumas proteínas e como reagente de acoplamento de ligações internucleotídicas de fosforoamidato e pirofosfato em duplices de DNA.
Acetona cianidrina	$(CH_3)_2C(OH)CN$	Foi produzido pela primeira vez em 1930 como um intermediário na produção de metacrilato de metila a partir de cianeto de hidrogênio. É atualmente produzido a partir da reação de fase líquida de cianeto de hidrogênio e acetona na presença de um catalisador alcalino em atmosfera de pressão. É utilizada como preparativo em reações de transcianidrinação.
Nitroprussiato de sódio	$Na_2[Fe(CN_5NO)]$	Agente anti-hipertensivo utilizado em crises hipertensivas. A metabolização no organismo produz cianeto e intoxicação pode ocorrer quando do uso prolongado ou da infusão rápida.
Glicosídeos cianogênicos	Linamarina, lotaustralina, durrina, amigdalina, prunasina, triglochinina, epilotaustralina e outros (alguns vegetais contêm mais de um glicosídeo).	O cianeto está presente naturalmente como glicosídeo cianogênico em pelo menos 2650 plantas. O cianeto não ocorre livremente dentro da planta, é necessário que ocorra um processo que envolva desidratação, maceração, congelamento entre outros para que haja a união do glicosídeo cianogênico encontrado dentro de vacúolos, com a sua respectiva enzima, uma β-glicosidase, encontrada no citosol, propiciando a degradação enzimática (degradação em açúcar e aglicona, sendo que esta sofrerá ação de mais uma enzima denominada hidroxinitrila-liase, formando o íon CN^- e um composto aldeído ou cetônico). Dentre todas as plantas cianogênicas, destaca-se pela grande importância econômica em nosso país a mandioca.

FARMACOLOGIA

O cianeto é rapidamente absorvido pelos pulmões, trato gastrintestinal e pele. Uma vez absorvido, é rapidamente distribuído pelo sangue por todo o organismo. Quando os antídotos não são utilizados ele pode ser detectado no sangue por várias horas e os níveis sanguíneos são quatro ou mais vezes maiores que os séricos, em razão da alta concentração nos eritrócitos.

O cianeto parece mostrar cinética de primeira ordem durante o período inicial da intoxicação. O volume de distribuição do cianeto parece mudar na medida em que os níveis sanguíneos se alteram, provavelmente refletindo sequestro intracelular.

Estudos com animais evidenciam que quando o cianeto é inalado, os maiores níveis teciduais são encontrados nos pulmões, coração e cérebro. Esses dados parecem corroborar as evidências de estudos clínicos que enfatizam a im-

portância desses órgãos na toxicidade de cianeto. Já quando ocorre a ingestão os níveis mais elevados são encontrados no fígado, fato útil quando da investigação forense.

Devido à ocorrência ubíqua do cianeto, é natural que exista um mecanismo de desintoxicação do cianeto no organismo humano, mecanismo este eficiente, porém limitado quando há exposição a altas doses.

O cianeto é facilmente difusível através do epitélio e essa propriedade contribui para a sua alta letalidade após a inalação do gás, ingestão de sais de cianeto ou cianogênios ou absorção percutânea de soluções de cianeto em altas concentrações. Após ser absorvido, o cianeto liga-se a vários sistemas enzimáticos (cerca de 40), inativando-os, especialmente os que contêm ferro no estado férrico (Fe^{3+}), cobalto, cobre e molibidênio. Acredita-se que, para exercer o seu efeito letal final de anoxia histotóxica, liga-se ao sítio ativo da citocromo oxidase na cadeia de transporte de elétrons situada nas membranas mitocondriais, impedindo a transferência de elétrons para o oxigênio molecular. Assim, apesar da presença de oxigênio no sangue, ele não pode ser utilizado para a geração de trifosfato de adenosina (ATP), interrompendo o metabolismo aeróbio celular. Dessa forma, o sangue venoso torna-se "arteriolizado" ($PvO_2 > 40$ mmHg), assumindo coloração vermelho-cereja brilhante (sangue oxigenado). Tal fato torna a cianose incomum, especialmente nas fases iniciais da intoxicação.

Inicialmente as células tentam reconstituir o ATP como fonte de energia através da glicólise, mas a reposição é de curta duração, especialmente no coração e no cérebro. A manifestação mais precoce parece ocorrer na transmissão neuronal.

A hipóxia tecidual ocorre, primariamente, por não utilização do oxigênio por inibição do sistema citocromo oxidase e, secundariamente, por hipoventilação e diminuição do débito cardíaco.

Ao lançar mão do metabolismo anaeróbio, há produção de ácido lático e consequente acidose metabólica com hiato aniônico, que é bem documentada nos casos de intoxicação grave pelo cianeto. Sabe-se também que o cianeto inibe a anidrase carbônica e essa interação pode ser um importante contribuinte para a acidose metabólica.

O cianeto pode ser removido do organismo por diversos processos, antes de entrar nas células e também dentro delas.

Antes de entrar na célula ele pode formar um complexo com um fator endotelial relaxante (provavelmente o óxido nítrico). Os metais pesados (ouro, molibdênio, cobalto ou seus sais) ou compostos orgânicos com centros de metal, como a hidroxicobalamina, também podem removê-lo efetivamente. Finalmente, a albumina pode apresentar comportamento semelhante ao de uma enzima e utilizar o enxofre elementar para a desintoxicação.

Depois de entrar na célula, o cianeto pode ser removido por vários processos. Talvez o de mais importância seja a formação de cianometemoglobina nos eritrócitos, produzida quando a cianeto reage com a metemoglobina. Pelo menos quatro enzimas intracelulares podem estar envolvidas na desintoxicação do cianeto. A rodanase (enzima intramitocondrial amplamente difundida nos tecidos, com altas concentrações no fígado, rins, tireoide, adrenais e pâncreas), a mercaptopiruvato sulfotransferase (enzima que tem ampla distribuição pelo organismo), a tiossulfato redutase (enzima encontrada no fígado, rins, coração, cérebro, intestino e testículos) e a cistationase (enzima que tem ampla distribuição pelo organismo) catalisam a ligação de um átomo de enxofre a uma molécula de cianeto que tem como produto final de reação o tiocianato, que é menos tóxico e é eliminado na urina.

O cianeto também reage com a cistina, formando o ácido 2-aminotiazolina-4-carboxílico (ATCA). Essa rota é responsável por cerca de 20% do metabolismo do cianeto, percentual este que aumenta com a dose tóxica.

Essas rotas enzimáticas são eficientes, porém limitadas em situações de exposição excessiva, por esgotamento do substrato doador de enxofre. Essas reações endógenas são exploradas quando se administra tiossulfato de sódio (utilizado na terapia e discutido adiante neste capítulo) no tratamento de intoxicações agudas.

Outra rota menor de metabolismo, cujo percentual exato é desconhecido, é a conversão de cianeto a cianato. Combinadas, essas vias metabólicas desintoxicam 0,017 mg/kg/min de cianeto em uma pessoa de 70 kg.

O cianeto é um dos poucos agentes químicos que não seguem a lei de Haber, que afirma que o produto da concentração e tempo necessários

para causar esperado efeito biológico é constante ao longo de um intervalo das concentrações e épocas. Por esta razão, a LD50 (exposição ao vapor ou aerossol que é letal para 50% da população exposta) para breve exposição à alta concentração é diferente de uma longa exposição à uma baixa concentração.

A suplementação de oxigênio acelera a recuperação da intoxicação por cianeto, embora o mecanismo exato de ação seja incerto.

A intoxicação ocorre por inalação, ingestão, injeção intravenosa ou subcutânea (um caso descrito) ou por absorção através de mucosa ou pele íntegra. A absorção é rápida por qualquer via e a meia-vida é de 20 a 60 minutos, sendo menor quando a absorção é por inalação. Quando antídotos não são utilizados, o cianeto pode ser detectado no sangue por várias horas.

Embora o cianeto seja geralmente considerado uma substância muito tóxica, quando comparado com outros agentes químicos letais de guerra (gás mostarda e fosgênio, por exemplo) é menos tóxico. A dose letal para 50% da população exposta à forma gasosa para o HCN é de 2,5 a 5,0 g/min/m^3 e de aproximadamente 11 g/min/m^3 para o cloreto de cianogênio. Para o HCN na forma intravenosa a LD50 é de 1 mg/kg e estimada em cerca de 100 mg/kg para o líquido sobre a pele. Quando ingerido, a dose letal é estimada em 50-100 mg para o cianeto de hidrogênio e em 150-250 mg para o cianeto de potássio. Há relatos de pacientes que ingeriram mais de 3 g de cianeto de potássio e sobreviveram com o tratamento adequado imediato.

Sintomas significantes de intoxicação aguda podem ser vistos quando o nível sanguíneo de cianeto é de 1,0 μg/mL e morte pode ocorrer, sem tratamento, quando o nível sanguíneo é de 3,0 μg/mL. Pacientes tratados com antídoto sobrevivem até com níveis sanguíneos de 40 μg/mL.

Há trabalhos na literatura relacionando a exposição crônica ao cianeto, em baixas concentrações, com neuropatias, entre elas a neuropatia atáxica tropical, a paraparesia espástica ou "Konzo", a neurite retrobulbar, a atrofia óptica de Leber e a ambliopia por tabaco, cujos mecanismos não estão satisfatoriamente esclarecidos.

Outra alteração que vem sendo associada à ingestão crônica de cianeto é o bócio. O efeito bociogênico não se faz pela presença direta do cianeto, mas sim pelo seu principal produto de biotransformação, que é o tiocianato, que inibe a captação do iodo pela tireoide impedindo a síntese e liberação de hormônios tireoidianos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas da intoxicação aguda são de aparecimento e progressão rápidos, especialmente quando por inalação, e são ocasionadas por hipóxia tissular.

O cianeto pode afetar muitas funções no organismo, incluindo o sistema cardiovascular e respiratório, o sistema nervoso central e autônomo, o sistema endócrino e metabólico e os olhos, além de uma série de sintomas inespecíficos (Quadro 21.2).

Os efeitos podem variar dependendo da via de absorção, da dose, da velocidade de administração e da forma química do cianeto. Outros fatores como sexo, idade, peso, nível de estresse e condição física geral do paciente também podem modificar a apresentação clínica.

Um dos primeiros sinais da intoxicação pelo cianeto é uma hiperpneia, causada pela estimulação de quimiorreceptores do seio carotídeo. Segundos a minutos após (a resposta é dose-dependente), a frequência e a profundidade da respiração diminuem.

Há transitório aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo cerebral, com posterior vasodilatação e queda da frequência cardíaca e do inotropismo, com conseqüente queda do débito cardíaco e da pressão arterial. Arritmias várias (taquiarritmias supraventriculares ou ventriculares, *torsade de pointes*, fibrilação ventricular, bloqueios átrio-ventriculares, bradicardia e assistolia) e alterações eletrocardiográficas de isquemia aguda podem ser observadas. Edema agudo de pulmão é descrito, provavelmente resultante de infarto agudo do miocárdio, insuficiência ventricular esquerda aguda e aumento da pressão venosa central.

Os efeitos no sistema nervoso central caracterizam-se por quadro inicial de estimulação, com ansiedade, alterações de personalidade e agitação e progressão para convulsões e coma.

Quadro 21.2 Efeitos do cianeto no organismo

Local	Efeitos
Sistema cardiovascular	Aumento inicial da FC, do DC e do fluxo sanguíneo cerebral, seguido de vasodilatação, diminuição da FC e do inotropismo, queda do DC e da PA. Arritmias várias
Sistema nervoso autônomo	Contração esplênica, vômitos, salivação, liberação de esfíncteres
Sistema nervoso central	Estimulação inicial (ansiedade, agitação), convulsões, coma
Sistema respiratório	Hiperpneia inicial seguida de diminuição da frequência e da profundidade da respiração
Sintomas gerais	Cefaleia, náuseas, sudorese, fraqueza e vertigem. Rubor de pele ("vermelho-cereja")
Efeitos metabólicos	Diminuição da produção de ATP, acidose metabólica
Efeitos endócrinos	Liberação de adrenalina e de histamina
Efeitos sobre o olho	Redução da capacidade de foco, midríase, vasos da retina vermelho brilhante

Adaptado de BASKIN *et al* (1997), KEIN (2005) e BASKIN *et al* (2008).
ATP = trifosfato de adenosina. FC = frequência cardíaca. DC = débito cardíaco. PA = pressão arterial.

O efeito visual inicial é a redução da capacidade de foco, com posterior midríase secundária à hipóxia. O exame de fundo de olho pode mostrar os vasos (artérias e veias) com coloração vermelho brilhante, devido à pobre extração de oxigênio arterial.

Alguns efeitos metabólicos e no sistema nervoso autônomo são observados, como diminuição do metabolismo, liberação de adrenalina e histamina, contração esplênica, vômitos e perda de controle de esfíncteres.

Outros sintomas inespecíficos incluem cefaleia, náuseas, sudorese, fraqueza e vertigem. Rabdomiólise é descrita, porém é incomum, e um caso de encefalite pelo cianeto foi descrito na literatura com recuperação após uso de hidroxicobalamina.

Rubor da pele, de coloração "vermelho-cereja", é descrito em razão da não utilização do oxigênio, porém alguns autores informam que esse não é um sinal percebido com frequência. Cianose não é esperada, pelo menos inicialmente, mas estará presente em um estágio posterior da intoxicação grave.

O cheiro característico de "amêndoas amargas" pode ser notado na respiração e nos vômitos quando da ingestão, porém 40 a 60% da população é incapaz de detectar esse odor.

Em casos de intoxicação fatal por inalação do gás cianídrico em campos de batalha observou-se taquipneia 15 segundos após a exposição, perda de consciência em 30 segundos, apneia em três a cinco minutos e assistolia e morte em cinco a oito minutos.

O início dos sinais e sintomas graves ocorre em 30 minutos a uma hora após a ingestão do cianeto. A inalação em ambiente com alta concentração de cianeto no ar pode resultar em perda súbita de consciência em poucos segundos.

O diagnóstico é feito baseado na história clínica do paciente e na presença de manifestações clínicas e laboratoriais sugestivas de intoxicação por cianeto.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A dosagem de cianeto ou seu metabólito (tiocianato) pode ser realizada para confirmação diagnóstica e controle de tratamento. Entretanto, se existem história positiva e manifestações clínicas compatíveis o tratamento com antídotos não deve ser prorrogado até a confirmação laboratorial.

Os níveis sanguíneos normais de cianeto no sangue estão entre 4 e 15 ng/mL em não fumantes e entre 5 e 40 ng/mL nos fumantes. Níveis inferiores a 200 ng/mL não estão associados à sintomatologia e acima de 2,5 μg/mL são potencialmente fatais (Quadro 21.3). Obs: 1 mg/mL = 1000 mg/mL.

O encontro de níveis elevados de tiocianato no sangue ou na urina sugere intoxicação cianídrica. Níveis sanguíneos superiores a 12 μg/dL são considerados tóxicos.

Quadro 21.3 Concentração sanguínea do cianeto e efeitos clínicos associados

Nível do cianeto (em µg/mL)	Sinais e sintomas
0,2 – 0,5	Nenhum
0,5 – 1,0	Hipoventilação
1,0 – 2,5	Torpor
2,5 – 3,0	Coma
≥ 3,0	Óbito

Dosagens de ácido lático, eletrólitos sanguíneos e gasometria arterial e venosa devem ser realizadas frequentemente para orientação diagnóstica e terapêutica. Glicemia para diagnóstico diferencial e ECG seriado são mandatórios.

O encontro de acidose metabólica com hiato aniônico [Hiato aniônico = $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$] elevado e ácido lático elevado é sugestivo de intoxicação por cianeto. O valor normal do hiato aniônico é de 10 a 16 mEq/L. O diagnóstico de acidose lática é feito quando os níveis séricos de lactato são maiores que 2 mEq/L.

A inibição da extração de oxigênio pode refletir em aumento da pressão parcial de oxigênio no sangue venoso periférico (PvO2 > 40 mmHg).

A dosagem de metemoglobinemia deve ser realizada após a instituição da terapia com antídoto formador de metemoglobina.

TRATAMENTO

Nos casos leves que se apresentam como inquietação e ansiedade ou hiperventilação, sem alteração do estado de consciência e sem repercussão hemodinâmica, apenas a suplementação de oxigênio e a monitorização cuidadosa são necessárias até que os sinais e sintomas resolvam-se.

Nos casos graves, além das medidas de suporte clínico (oxigênio a 100% deve ser dado a todos os pacientes), a terapia com antídotos deve ser realizada.

As medidas de descontaminação gastrintestinal (lavagem gástrica e administração de carvão ativado seriado) devem ser realizadas quando o cianeto é ingerido e devem ser iniciadas o mais precocemente possível, mas não antes das medidas específicas para os casos graves. Apesar do carvão ativado, para alguns autores, ser considerado ineficaz pela baixa ligação do cianeto (1 g de carvão adsorve 35 mg de cianeto), há trabalhos mostrando que o uso de carvão ativado profilático aumenta a sobrevida em animais. A equipe deve proteger-se, já que pode haver inalação inadvertida de cianeto liberado do conteúdo gástrico. O lavado gástrico deve ser armazenado em saco plástico e vasilhame hermeticamente fechado e ser descartado de maneira adequada, pois poderá contaminar a equipe assistencial e/ou de limpeza. É importante salientar que as medidas de descontaminação gástrica não devem atrasar a terapia com antídoto.

Considerando a necessidade de administração dos antídotos e especialmente de volumes para tratamento do choque, devem-se garantir precocemente dois bons acessos venosos com cateter calibroso.

Suporte ventilatório (respiração boca a boca deve ser evitada), aminas vasoativas, anticonvulsivantes, antiarrítmicos e bicarbonato podem ser necessários.

A administração de antídotos mostrou ser benéfica por aumentar a taxa de sobrevivência, por resolver o coma e a acidose mais rapidamente e por diminuir a necessidade de administração de bicarbonato.

Há vários antídotos citados na literatura e não existe consenso sobre qual é o mais eficaz. O Quadro 21.4 mostra as vantagens e as desvantagens de cada um deles. Várias vítimas recebem mais de um agente.

AGENTES FORMADORES DE METEMOGLOBINA

Os principais agentes utilizados são o nitrito de amila e o nitrito de sódio, usualmente em combinação com o tiossulfato de sódio (devem ser usados em terapia sequencial).

Inicialmente despeja-se uma ampola de nitrito de amila em uma gaze, fazendo o paciente inalar durante 20 a 30 segundos a cada minuto, enquanto se prepara a solução de nitrito de sódio. Deve-se utilizar nova ampola a cada três a quatro minutos. Para os pacientes que estão sendo ventilados com ambu, uma a duas ampolas pode ser despejada dentro do mesmo.

O nitrito de sódio é administrado na dose de 300 mg em adultos (10 mL de solução a 3%), intravenoso, em três a cinco minutos. A dose em crianças varia de 4,5 a 10,0 mg/kg, de acordo com o nível de hemoglobina (níveis baixos re-

querem doses menores), como descrito no Quadro 21.5. O médico assistente responsável pela administração deverá estar com máscara de proteção, pois essa substância é extremamente volátil e poderá ser inalada por ele, provocando cefaleia pulsátil e hipotensão grave.

Os nitritos são potentes vasodilatadores e a administração rápida pode resultar em hipotensão arterial grave que deve ser tratada agressivamente com expansão de volume.

O mecanismo de ação é a produção de metemoglobina que possui mais afinidade pelo cianeto do que a hemoglobina. Os níveis recomendados de metemoglobina são de até 25 a 30%. Metemoglobinemia excessiva deve ser tratada com azul de metilleno na dose de 1 a 2 mg/kg, administrada intravenosa e lentamente, de solução a 1% (deve ser administrada com cautela em pacientes com deficiência de G6PD).

Alguns estudos sugerem que a vasodilatação e a consequente melhoria do fluxo capilar contribuem para a eficácia do nitrito de sódio. Metade da dose do nitrito de sódio pode ser administrada após 30 minutos se a resposta for inadequada.

Os alemães desenvolveram e recomendam a utilização do 4-metilaminofenol (4-DMAP) como agente formador de metemoglobina. A dose recomendada é de 3 mg/kg e pode produzir um nível de 15% de metemoglobina em 1 minuto e 30% em 10 minutos. As desvantagens são os relatos de necrose quando administrado intramuscular, flebite quando da infusão intravenosa, possível nefrotoxicidade, metemoglobinemia excessiva e hemólise.

DOADORES DE ENXOFRE

O tiossulfato de sódio é um doador de enxofre para a enzima rodanase e outras sulfotransferases (ver Farmacologia) e deve ser utilizado imediatamente após a infusão do nitrito de sódio, na dose de 12,5 g em adultos (50 mL de solução a 25%), intravenoso. A dose em crianças é de 0,4 g/kg (1,6 mL/kg da solução a 25%). O mecanismo de ação é a conversão excepcionalmente rápida do cianeto em tiocianato, que é menos tóxico e é eliminado pela urina.

Foi demonstrado que o tiossulfato de sódio aumenta a sobrevivência nos casos graves de intoxicação por cianeto. É utilizado também em conjunto com a hidroxicobalamina.

Metade da dose do tiossulfato de sódio pode ser administrada após 30 minutos se a resposta for inadequada. É contraindicado na insuficiência renal.

Quadro 21.4 Antídotos utilizados na intoxicação aguda pelo cianeto

Antídoto	Vantagens	Desvantagens
Agentes formadores de metemoglobina	Potente, eficaz	Risco de impedimento da liberação de O_2 aos tecidos pela formação da metemoglobina, hipotensão arterial
Tiossulfato de sódio	Eficiente, seguro	Efeito demorado
Hidroxicobalamina	Segura, não forma metemoglobina	Custo mais elevado, coloração avermelhada de pele e urina, menos potente
EDTA cobalto	Muito potente, eficaz se administrado mais tardiamente	Vários para-efeitos

Quadro 21.5 Dose do nitrito e do tiossulfato de sódio em crianças de acordo com os níveis de hemoglobina

Hemoglobina	Nitrito de sódio a 3% (dose inicial)	Tiossulfato de sódio a 25% (dose inicial)
8 g	6,6 mg/kg (0,22 mL/kg)	1,10 mL/kg
10 g	8,7 mg/kg (0,27 mL/kg)	1,35 mL/kg
12 g (normal)	10,0 mg/kg (0,33 mL/kg)	1,65 mL/kg
14 g	11,6 mg/kg (0,39 mL/kg)	1,95 mL/kg

HIDROXICOBALAMINA

As limitações relacionadas ao uso dos nitritos como hipotensão arterial e metemoglobinemia excessiva, especialmente nos casos de vítimas de incêndio em que existe a intoxicação também pelo monóxido de carbono, tornam a hidroxicobalamina a melhor opção nesses casos. O mecanismo de ação é a ligação da hidroxicobalamina (vitamina B12a) com o cianeto formando a cianocobalamina (vitamina B12), que não é tóxica.

Ela tem sido utilizada e recomendada em países europeus, especialmente na França, na dose de 5 g diluídos em 200 mL de soro fisiológico, intravenosa, em 15 a 45 minutos. Alguns estudos demonstraram que sinais de melhora clínica podem ser observados antes do término da infusão. Há descrição de uso de 15 g em alguns casos.

O maior efeito colateral é a coloração avermelhada de pele, mucosas e urina, que pode perdurar horas ou dias. Casos de urticária são descritos, porém raros.

EDTA COBALTO

O EDTA cobalto (Kelocyanor®) é administrado intravenosamente e o mecanismo de ação é ligação do cobalto com o cianeto, sendo eliminado na urina. A dose recomendada é de uma ampola (300 mg/20 mL) intravenosa em um minuto, podendo ser repetido em cinco minutos. Após cada dose devem ser administrados 50 mL de soro glicosado hipertônico a 50%. O uso de tiossulfato de sódio não é necessário.

O grande problema é a toxicidade, especialmente quando administrado em casos não confirmados. Urticária maciça, convulsões, dor torácica, dispneia e hipotensão arterial são descritos com frequência.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é bom se a intoxicação é reconhecida e tratada precocemente. Sequelas são raras, alguns poucos casos de parkinsonismo, déficits de memória e alterações da personalidade são relatados e exames de imagem podem mostrar lesões nos núcleos da base.

As sequelas neurológicas podem ocorrer tardiamente. Essas alterações tardias na sensibilidade regional do cérebro são causadas pelo estresse hipóxico e são análogas às observadas nas intoxicações não letais por monóxido de carbono.

Pacientes que não sobrevivem à intoxicação por cianeto podem ser doadores de órgãos como coração, rins, fígado, pâncreas, córneas. (Figura 21.1).

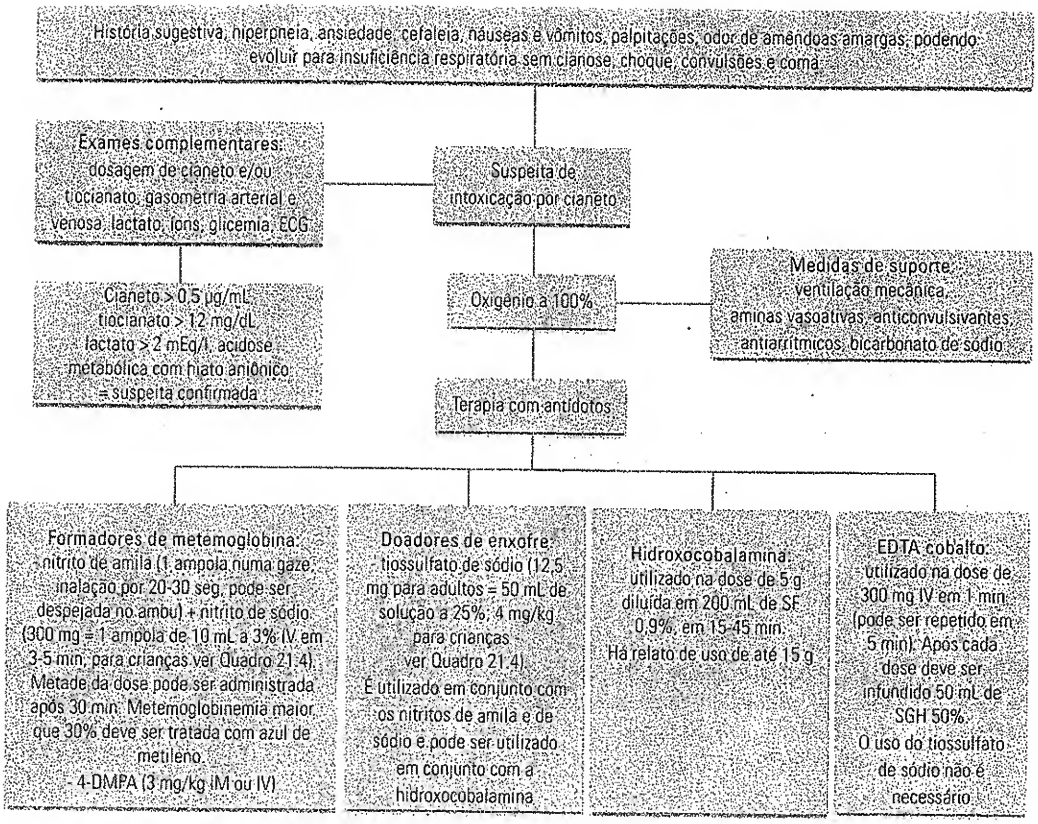


Figura 21.1 Abordagem do paciente com suspeita de intoxicação por cianeto.

REFERÊNCIAS

1. Amorim SL, Medeiros RMT, Riet-Correa F. Intoxicações por plantas cianogênicas no Brasil. Ciência Animal 2006;16(1):17-26.
2. Baskin SI, Brewer TG. Cyanide poisoning. In: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Washington (DC): Borden Institute, 1997. Cap. 10. p.271-86.
3. Baskin SI, Kelly JB, Maliner BI, Rockwood GA, Zoltani CK. Cyanide poisoning. In: Tuorinsky SD. Medical Aspects of Chemical Warfare. Washington (DC): Borden Institute, 2008. Cap. 11. p.371-410.
4. Beasley DM, Glass WI. Cyanide poisoning: pathophysiology and treatment recommendations. Occup Med. 1998 Oct;48(7):427-31.
5. Bhattacharya R. Antidotes to cyanide poisoning: present status. Indian Journal of Pharmacology 2000;32:94-101.
6. Borron SW, Baud FJ, Barriot P, *et al.* Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. Ann Emerg Med. 2007 Jun;49(6):794-801, e1-2.
7. Borron SW, Baud FJ, Megarbane B, *et al.* Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. Am J Emerg Med. 2007 Jun;25(5):551-8.
8. Borron SW, Stonerook M, Reid F. Efficacy of hydroxocobalamin for the treatment of acute cyanide poisoning in adult beagle dogs. Clin Toxicol (Phila). 2006;44 Suppl 1:5-15.
9. Cescon DW, Juurlink DN. Discoloration of skin and urine after treatment with hydroxocobalamin for cyanide poisoning. Cmaj. 2009 Jan 20;180(2):251.
10. Cummings TF. The treatment of cyanide poisoning. Occup Med. 2004 Mar;54(2):82-5.
11. Dogan M, Yilmaz C, Kaya A, Caksen H, Taskin G. Cyanide intoxication with encephalitis clinic: a case report. Eastern Journal of Medicine 2006;11:22-5.

12. Eckstein M, Maniscalco PM. Focus on smoke inhalation – the most common cause of acute cyanide poisoning. Prehosp Disaster Med. 2006 Mar-Apr;21(2):s49-55.

13. Fernández AR, Hessing CP. Intoxicación por cianuro. MEDISAN 2001;5(4):103-7.

14. Hall AH. Envenenamento sistêmico por agentes asfixiantes. In Irwin RS, Rippe JM. Terapia Intensiva, 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010: 1416-1421.

15. Holstege CP, Isom GE, Kirk, MA. Cyanide and hydrogen sulfide Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2011: 1678-1688.

16. Geller RJ, Barthold C, Saiers JA, *et al.* Pediatric cyanide poisoning: causes, manifestations, management, and unmet needs. Pediatrics. 2006 Nov;118(5):2146-58.

17. Guidotti T. Acute cyanide poisoning in prehospital care: new challenges, new tools for intervention. Prehosp Disaster Med. 2006 Mar-Apr;21(2):s40-8.

18. Keim ME. Terrorism involving cyanide: the prospect of improving preparedness in the prehospital setting. Prehosp Disaster Med. 2006 Mar-Apr;21(2):s56-60.

19. Manzano H. Toxicidade do cianeto em suínos. Avaliação dos efeitos perinatais. Tese (Doutorado em Ciências). São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2006. 223p.

20. Manzano H, Sousa AB, Górniak SL. Exposição cianídrica em suínos: uma abordagem dos parâmetros toxicocinéticos utilizando o tiocianato como biomarcador. Braz J Vet Res Anim Sci 2006;43(supl.):93-101.

21. Mégarbane B. Hydroxocobalamin as first-line antidote to treat cyanide poisoning in fire smoke inhalation: an additional step for efficacy evidence. Emergencias 2010;22:3-5.

22. Oyewole OI, Olayinka ET. Hydroxocobalamin (vit b12a) effectively reduced extent of cyanide poisoning arising from oral amygdalin ingestion in rats. J Toxicol Environ Health Sci 2009;1(1):8-11.

23. Poisons Information Centre of Ireland. Antidote list 2009. 3rd Ed. Dublin: PICI, 2009. Disponível em: http://www.poisons.ie/Downloads/Antidote_booklet2009-1.pdf. Acesso em: 07 set 2010.

24. Prieto I, Pujol I, Santiuste C, *et al.* Acute cyanide poisoning by subcutaneous injection. Emerg Med J. 2005 May;22(5):389-90.

25. Quiroga PN, Olmos V. Revisión de la toxicocinética y la toxicodinamia del ácido cianhídrico y los cianuros. Acta Toxicol Argent 2009;17(1):20-32.

26. Rachinger J, Fellner FA, Stieglbauer K, *et al.* MR changes after acute cyanide intoxication. AJNR Am J Neuroradiol. 2002 Sep;23(8):1398-401.

27. Raza SK, Jaiswal DK. Mechanism of cyanide toxicity and efficacy of its antidotes. Defense Science Journal 1994;44(4):331-40.

28. Santiago I. [Gas poisoning]. An Sist Sanit Navar. 2003;26 Suppl 1:173-80.

29. Shepherd G, Velez LI. Role of hydroxocobalamin in acute cyanide poisoning. Ann Pharmacother. 2008 May;42(5):661-9.

30. Sousa AB. Avaliação dos efeitos tóxicos do cianeto e do tiocianato no período perinatal. Estudo em ratos. Tese (Doutorado em Ciências). São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2004. 225p.

31. Souza R, Jardim C, Salge JM, Carvalho CRR. Lesão por inalação de fumaça. J Bras Pneumol 2004;30(5):557-65.

A
coca
do s
lo V
por
vam
naçõ
trata
oftal
desp
Ness
seu
com
da A
restri
dame
coca
jam c
4% d
N
consu
dante
tamb
des c
crack
do en
da (ve
rural
crack)
tem s

Cocaína e seus Derivados 22

Adebal de Andrade Filho
Saulo Peconick Ventura
Paula Rodrigues Silva Machado Costa

A cocaína (benzoilmetilecgonina) é um composto alcaloide extraído das folhas de *Erythroxylon coca*, planta nativa da América do Sul. Há registro do seu uso entre as populações dessa região no século VI, que mascavam folhas em rituais religiosos ou por razões sociais. Por volta de 1100 os incas utilizavam suas propriedades anestésicas locais para trepanações. Em 1884 foi publicado estudo mostrando tratar-se de um anestésico muito útil na cirurgia oftalmológica. Nesse mesmo período o mundo foi despertado para os efeitos psicoativos da cocaína. Nessa mesma época relatos de complicações do seu uso terapêutico começaram a surgir, inclusive com óbitos. O uso recreacional nos Estados Unidos da América (EUA) era legal até 1914, quando ficou restrito a fins medicinais. Estima-se que aproximadamente 34 milhões de norte-americanos usaram cocaína pelo menos uma vez e que dois milhões sejam dependentes, enquanto na Europa em torno de 4% da população já experimentaram a droga.

No Brasil, pesquisas revelaram aumento do consumo de cocaína, chegando a 2% dos estudantes de primeiro e segundo graus, atingindo também trabalhadores, especialmente nos grandes centros urbanos, homens, de 25 a 34 anos. O *crack* (uma apresentação da cocaína) foi difundido entre a classe socioeconômica menos favorecida (veja na figura 22.1 a mão de um trabalhador rural queimada pelo cachimbo usado para fumar crack), de mais consumo nas capitais do país, e tem sido relativamente comum o atendimento a crianças e adolescentes com vários anos de dependência da droga. A denominação *crack* vem do som provocado quando as pedras são fumadas.

Mais recentemente, observa-se nova forma de apresentação da cocaína, o *oxi*, ainda mais barata e deletéria que o *crack*. É uma mistura da pasta-base de cocaína, que recebe novamente uma quantidade de solvente e substância alcalina, só que, dessa vez, são produtos como o querosene e a cal, ainda mais tóxicos do que o bicarbonato de sódio, o amoníaco e a acetona, usados para fazer o *crack* e a cocaína em pó.

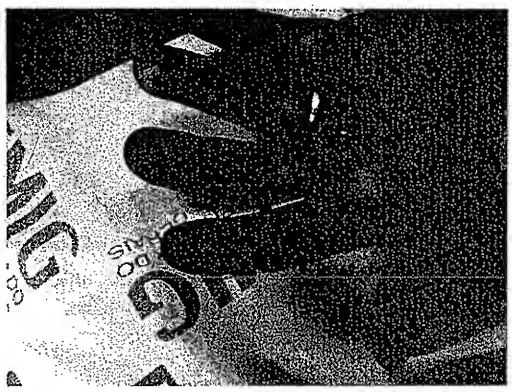


Figura 22.1 Foto de mão de um usuário e crack, após cerca de 12 horas de uso contínuo (queimadura nas pontas do 1° e 2° dedos).

Atualmente essa substância é responsável por grande número de atendimentos em serviços de urgência em todo o mundo. Nos Estados Unidos da

América (EUA) é responsável pela maioria das consultas em serviços de urgência por uso de drogas ilícitas. No Brasil a situação é muito parecida. Trata-se de causa cada vez mais frequente de atendimento em pronto-atendimentos e também muito relacionada à violência interpessoal e acidentes automobilísticos. Muito comumente seu uso é acompanhado por bebida alcoólica, maconha, energéticos, opioides e benzodiazepínicos. Essas associações podem causar quadros clínicos mistos e dificultar o diagnóstico e manejo dos pacientes intoxicados.

O tráfico de drogas tem se tornado cada vez mais intenso, dando origem a outra situação nas salas de emergência: pessoas que ingeriram grandes quantidades de embalagens contendo cocaína, seja para o tráfico de grandes volumes da droga (*body packers* – Figura 22.2) ou para usuários ou traficantes de rua fugirem de flagrantes policiais (*body stuffers*), ambos conhecidos no Brasil como *mulas*. Para o tráfico internacional ingerem grande quantidade de pacotes (50 a 100) cuidadosamente embalados em preservativos ou látex, contendo drogas com alta pureza. Essas embalagens geralmente são muito bem-feitas, o que torna sua ruptura pouco frequente. Esses invólucros são posteriormente reavidos através da eliminação fecal.

Figura 22.2 Cápsulas eliminadas por paciente que ingeriu 80 embalagens com cocaína com finalidade de tráfico internacional (*Body packers*).

Os *body stuffers* são relacionados à ingestão de quantidades menores (os papelotes, nesses casos, foram preparados para simples distribuição. Isso torna maior a possibilidade do rompimento dos mesmos). Eventualmente podem-se encontrar vítimas de intoxicação que esconderam papelotes de cocaína no ânus ou vagina. Os *mulas*, de maneira geral, estão sujeitos a efeitos tóxicos secundários a vazamento ou rompimento das embalagens que contêm as drogas. No entanto, os acidentes são mais comuns e leves (rompimento mais frequente e menor a quantidade de substância) nos *body stuffers*, enquanto os acidentes com *body packers* são menos frequentes e tendem a ser mais graves (as embalagens rompem com menos frequência, mas ocorre exposição a maior quantidade de cocaína pura).

FARMACOLOGIA

A cocaína pode ser preparada na forma de pó, pasta, *crack* ou oxi. A forma cristalina (pó) é preparada dissolvendo-se o alcaloide em ácido hidroclórico para formar sal hidrossolúvel, o hidrocloreto de cocaína. Dessa forma, pode ser ingerida, aspirada pelo nariz ou diluída em água e utilizada por via intravenosa. É absorvida por qualquer mucosa e não é termoestável, não podendo ser fumada. O sulfato de cocaína (pasta, *bazooka*) é um subproduto do processamento da folha e pode ser fumado. O *crack* é obtido a partir da alcalinização do hidrocloreto de cocaína, sendo extraído dessa solução pelo éter. Esse composto é insolúvel em água, termoestável, que pode ser fumado, sendo absorvido rapidamente pelas vias aéreas e pulmão.

A adulteração da cocaína pelo traficante com o propósito de render mais aumenta sua potência e não é rara. Nesse caso, o paciente usa outras substâncias além da cocaína. As misturas mais comuns são: lidocaína, talco, farinha, estricnina, cafeína, fenilpropanolamina, cimento, soda cáustica e efedrina.

O início da ação da cocaína varia de três segundos a cinco minutos e o pico do efeito varia de um a 20 minutos e a duração de cinco a 90 minutos, de acordo com a via de administração. A via intravenosa e a pulmonar são as mais rápidas, seguidas pela via nasal e, por último, pela oral. As vias de absorção mais rápidas oferecem elevado risco de ocorrer dependência à droga.

A cocaína é hidrolisada aos metabólitos ativos ecgonina e benzoilecgonnina. A meia-vida de eliminação plasmática da cocaína é de 30 a 60 minutos no homem e a de seus metabólitos varia de quatro a oito horas.

Como a cocaína é frequentemente usada associada à bebida alcoólica, há produção do metabólito cocaetileno responsável por efeitos cardio-

vasculares adicionais, como, por exemplo, uma ação depressora direta no miocárdio.

A dose tóxica varia muito de acordo com a tolerância de cada indivíduo, a via de administração e a associação com outras drogas. A dose máxima recomendada para procedimentos anestésicos é de 100 a 200 mg. Uma "carreira" (denominação de uma porção de cocaína preparada em uma superfície lisa para ser cheirada) tem, em média, 30 a 40 mg e cada papelote de pedras de *crack* tem 100 a 150 mg cada. É claro que esses valores podem variar muito de acordo com o "fornecedor".

A cocaína bloqueia a condução de impulsos nervosos, pela diminuição da permeabilidade da membrana axonal aos íons de sódio. Os efeitos sistêmicos resultam do bloqueio da recaptação e promoção da liberação de neurotransmissores (noradrenalina, adrenalina, dopamina, acetilcolina) nos sistemas nervoso central e periférico. Há acentuado aumento na concentração de catecolaminas nas sinapses adrenérgicas. Os mecanismos de sua toxicidade ainda não são completamente entendidos e os efeitos de possíveis associações de drogas (álcool, heroína, contaminantes da preparação e anfetaminas) devem ser lembrados. A associação de opioides com depressores do sistema nervoso central, como álcool e benzodiazepínicos, aumenta o risco de superdosagem.

O uso repetido e habitual da cocaína pode levar aos seguintes fenômenos farmacológicos: tolerância para o efeito euforizante, necessitando de altas doses para o mesmo efeito; sensibilização para efeitos relacionados à paranoia e manifestações psicóticas, tendo efeitos mais pronunciados com as mesmas doses ou mais baixas; e abstinência nos intervalos de uso. A síndrome de abstinência é caracterizada por disforia, depressão, insônia, fadiga, bradicardia, ânsia pela droga e até mesmo tentativa de suicídio. Existem variações individuais para esses efeitos e para a toxicidade. Indivíduos que possuem deficiência de pseudocolinesterase (genética ou adquirida por doença hepática ou intoxicação por anticolinesterásicos) podem ter alto risco de toxicidade.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas de toxicidade aparecem, muitas vezes, logo após o uso. No entanto, podem demorar horas em alguns casos. A hiperatividade simpática é a base das alterações verificadas em um indivíduo que tenha usado a cocaína.

A via de administração, a quantidade e o tempo de uso da cocaína têm relação com o início dos sinais e sintomas e a duração destes. As manifestações agudas mais proeminentes são decorrentes da hiperexcitação do sistema nervoso central e dos efeitos cardiocirculatórios da hiperatividade simpática. Pode seguir-se de depressão do funcionamento desses sistemas, com hipotensão arterial, bradicardia, coma e depressão respiratória.

Nos casos de intoxicação leve, o paciente pode queixar-se de cefaleia, dor torácica, náusea, vômito, agitação e ansiedade. A frequência de pulso, pressão arterial, temperatura e frequência respiratória podem estar normais ou pouco aumentadas. Evidências de hiper-reflexia, tremores, diaforese e midríase podem estar presentes.

Pacientes com intoxicação moderada podem queixar-se de dor abdominal, cefaleia, dor torácica e parestesia em membros. O paciente geralmente apresenta-se ansioso, agitado, hiperativo e pode apresentar alucinações. É frequente ocorrer taquicardia, hipertensão arterial, taquipneia e hipertermia. Convulsão tônico-clônico generalizada breve surge, usualmente, dentro de duas horas, mas, às vezes, até 12 horas após o uso da cocaína.

Pacientes gravemente intoxicados podem ter alteração do estado mental, estar em *status epilepticus* ou comatosos. Pode haver hiper ou hipotensão arterial, taquicardia ou bradicardia e alterações do padrão respiratório, inclusive com ritmo respiratório de Cheyne-Stokes. A hipertermia pode resultar de estimulação hipotalâmica e aumento da atividade motora e metabólica. Início precoce da hipotensão (menos de 48 horas), coagulação intravascular disseminada (CIVD), hipertermia, insuficiência renal aguda (IRA) e disfunção hepática estão associados à intoxicação grave.

O quadro clínico pode ser alterado pelo uso concomitante de outras drogas ou por reações tóxicas a adulterantes, comuns da cocaína, como já foi citado.

Dados recentes apoiam a hipótese de que as drogas psicoestimulantes produzem efeitos comportamentais a partir da potenciação da neurotransmissão dopaminérgica no sistema nervoso central, particularmente no gânglio ventral basal. Além dos efeitos comportamentais, a neurotransmissão dopaminérgica aumentada pode

contribuir para a hipertermia, manifestação frequente na intoxicação por cocaína. Já foram relatados casos com temperatura retal de até 45,6°C. Tal complicação deve ser prontamente tratada.

As causas mais comuns de atendimento nas unidades de pronto-atendimento por uso de cocaína são psiquiátricas (alterações do sensório e tentativa de suicídio), cardíacas (dores no peito, palpitações ou síncope) e neurológicas (convulsões).

A cocaína fumada é mais frequentemente associada a complicações pulmonares. Na produção do *crack*, nem sempre todo o éter é evaporado, o que aumenta o risco de queimaduras nas vias aéreas superiores. Na intoxicação aguda, os sintomas respiratórios mais frequentes são: tosse com escarro carbonáceo, dor torácica com ou sem limitação da respiração, hemoptise e broncoespasmo. A dor torácica pode representar resposta à irritação aguda das vias aéreas ou à alta concentração de cocaína inalada ou de produtos da combustão do *crack*. Contudo, deve ser diferenciada da isquemia miocárdica e infarto, pneumotórax e pneumomediastino. A tosse e a manobra de Valsalva durante o uso da cocaína podem levar à ruptura alveolar com ar dissecando o tecido conectivo peribronquiolar dentro do mediastino, pericárdio, espaço pleural ou tecidos subcutâneos. Outras manifestações agudas são: bronquiolite obliterante com pneumonia, edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico, infiltrados com eosinofilia ou pneumonite intersticial (Figura 22.3), hemorragia ou infarto pulmonar.

Os sintomas respiratórios crônicos não têm associação estabelecida com uso de cocaína e há controvérsias em relação à deterioração da função pulmonar e ao efeito de redução da capacidade de difusão através da membrana alvéolo-capilar.

Os efeitos cardiovasculares da cocaína são decorrentes, principalmente, de suas ações nos sistemas nervoso central e periférico, aumentando a atividade simpática. Estudos experimentais apoiam o conceito de que a cocaína pode aumentar diretamente o influxo de cálcio através da membrana celular.

O infarto agudo do miocárdio (IAM) induzido por cocaína usualmente acomete indivíduos jovens, sem fatores de risco para doença coronariana ou com risco mínimo. Estudos revelam grande variação de sua incidência: 0,7 a 6% dos pacientes que se queixam de dor torácica, atendidos na emergência. O risco de IAM aumenta em torno de 24 vezes na primeira hora depois do uso da cocaína. O uso habitual, recreacional ou pela primeira vez apresenta o mesmo risco. A maioria dos pacientes desenvolve dor precordial dentro de minutos, entretanto, tem sido relatado infarto miocárdico até 72 horas após o uso de cocaína. O exame de *holter* de pacientes usuários de cocaína tem revelado isquemia miocárdica e o infarto pode ocorrer até duas semanas após o último uso. A trombose arterial coronariana e subsequente isquemia podem ser atribuídas à alteração nas plaquetas na função de células endoteliais e há evidências de efeito pró-coagulação pela depleção de antitrombina III e proteína C. Pode haver estenose e trombose, mas o espasmo arterial coronariano focal induzindo isquemia e infarto é marcador importante. Outro fator que contribui para a isquemia e para o infarto é o aumento da demanda de O_2 pelo miocárdio, devido ao efeito das catecolaminas.

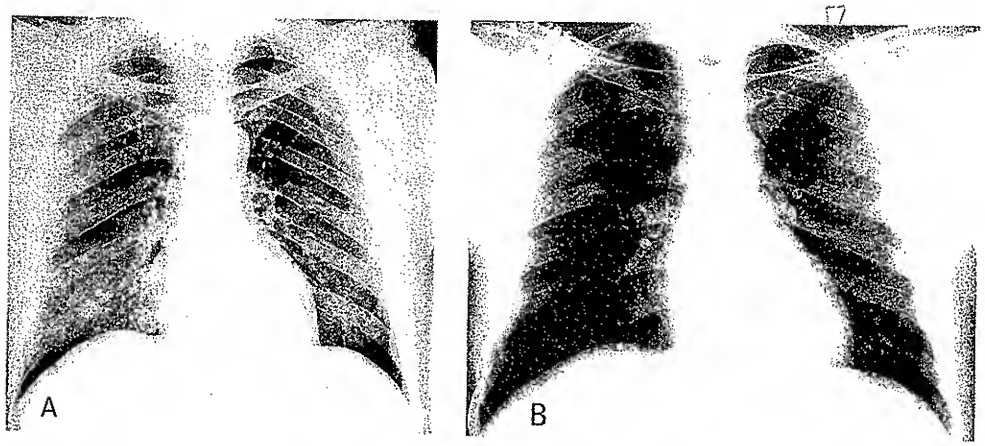


Figura 22.3 "Pulmão de crack" (A). Resolução do quadro após 48 horas, sem nenhum tratamento específico (B).

Além disso, o uso crônico pode levar a episódios de espasmo e isso pode causar lesão endotelial e subsequente aceleração da aterosclerose.

A disfunção ventricular pode resultar de efeitos tóxicos diretos da cocaína no músculo cardíaco, miocardite ou ambos. Além desses efeitos agudos, a cocaína tem sido implicada como causa de disfunção miocárdica crônica. O efeito agudo é mais evidente, com doses mais altas que o habitual e o diagnóstico de miocardiopatia crônica por cocaína é feito por exclusão.

Para explicar as arritmias induzidas pela cocaína, vários mecanismos têm sido propostos: alteração da automaticidade pelo efeito direto no tecido miocárdico; desregulação autonômica pela estimulação neuro-humoral e adrenérgica aumentada; indução de isquemia com distúrbios elétricos decorrentes; e potenciação de arritmias reentrantes.

Outros efeitos cardiovasculares menos comuns são: dissecção e ruptura aórtica e endocardite (mais comum na valva tricúspide nos usuários por via intravenosa).

As manifestações neurológicas podem ser do tipo euforia transitória, passando por cefaleias, crises convulsivas até acidente vascular cerebral (isquêmico, hemorragia subaracnoidea e intracerebral). Os mecanismos que provocam os acidentes vasculares cerebrais são multifatoriais, incluindo vasoconstrição cerebral, trombose, vasculite e perda da autorregulação vasomotora em pacientes com crise hipertensiva. As convulsões ocorrem em cerca de 10% dos casos de toxicidade por cocaína que chegam a um pronto-atendimento.

A isquemia intestinal é uma complicação que ocorre mesmo em pacientes jovens. Pode ser justificada pela expressiva presença de receptores α-adrenérgicos nas paredes intestinais. A isquemia mesentérica deve ser suspeitada em todo paciente que fez uso da droga e se queixa de dor abdominal.

A hepatotoxicidade mediada pela cocaína pode resultar de um de seus metabólitos, o nitróxido de norcocaína, que provoca depleção de glutation hepático. Sendo assim, o uso de paracetamol (que também consome glutation) pode exacerbar a toxicidade hepática. Trata-se de complicação mais rara na intoxicação por cocaína.

A toxicidade renal pode ser relacionada à isquemia, à vasculite e aos efeitos da rabdomiólise. A destruição muscular ocorre por efeito tóxico direto da cocaína, pela hipertermia, trauma e/ou por convulsões com intensa atividade muscular. Aproximadamente um terço dos pacientes com rabdomiólise apresenta algum grau de comprometimento renal.

São descritos casos de priapismo em pacientes com abuso de cocaína.

Dor e sangramento vaginal podem ser observados em gestantes em uso de cocaína. Além disso, as gestantes usuárias crônicas da droga apresentam problemas no desenvolvimento fetal, resultado da combinação da insuficiência vascular produzida pelo espasmo de vasos uterinos e outros fatores associados, como desnutrição da mãe e uso de álcool e tabaco, por exemplo. Eclâmpsia e descolamento prematuro da placenta são relatados também. Os recém-nascidos de mães usuárias podem desenvolver síndrome de abstinência 24 a 48 horas após o parto, caracterizada por irritabilidade e choro (Quadro 22.1).

EXAMES COMPLEMENTARES

Pacientes que chegam ao pronto-atendimento relatando uso de cocaína e manifestem sinais e sintomas leves decorrentes da exposição não necessitarão de exames complementares, exceto se durante a observação apresentarem agravamento do quadro.

Para cada caso deverá ser avaliado custo-benefício de realização de exames complementares. De acordo com o quadro clínico serão listados os exames necessários para melhor condução. Entre aqueles que poderão se mostrar alterados estão: hemograma, ionograma, glicemia, ureia, creatinina, gasometria arterial, urinálise, creatinofosfoquinase (CK e CK-MB) e troponina (esta mais sensível e específica deve ser preferida à CK-MB). As anormalidades esperadas são leucocitose, hipocalemia, hiperglicemia, rabdomiólise e elevação de CK-MB e troponina. O pico de creatinofosfoquinase causado pela rabdomiólise é geralmente precoce, estando presente à admissão. No infarto, o pico da CK-MB ocorre entre 12 e 24 horas de evolução. A acidose metabólica e a creatinofosfoquinase elevada sugerem toxicidade grave.

A pesquisa qualitativa de cocaína e metabólitos na urina pode ajudar a confirmar o diagnóstico quando não há história compatível (uso não intencional ou abuso ou negligência com incapazes, p. ex.).

Quadro 22.1 Complicações relacionadas ao uso de cocaína

Complicações	Frequência e intensidade estimados	Complicações	Frequência e intensidade estimados
cardíacas		**respiratórias**	
dor precordial	+++	pneumotórax	+
infarto agudo do miocárdio	++	pneumomediastino	+
arritmias	++	infarto ou hemorragia pulmonar	+
hipertensão arterial	+++	pulmão de *crack*	++
morte súbita	++	perfuração septo nasal	+
neurológicas		exacerbação de asma	++
		musculoesquelética	
cefaleia	++	insuficiência renal	+
infarto cerebral	+	rabdomiólise	++
hemorragia cerebral	++	hipertermia	+
convulsões	+++	isquemia mesentérica	++
		gastrointestinais	
ansiedade	++	baixo peso ao nascer	+
paranoia	++	sangramento vaginal	+
delírio	++		
psicose	++		

Fonte: +, raro, ++, comumente relatado; +++, frequente observado com uso crônico ou superdosagem
Adaptado de Albertson TE, Chan A, Tharratt RS (2007).

Outra indicação: os metabólitos da cocaína na urina podem permanecer detectáveis até três dias após exposição. Falso-negativos podem ocorrer em pacientes com urina diluída (receberam grandes volumes de soro fisiológico, p. ex.) ou apresentam concentração abaixo da linha de corte do teste utilizado. A positivação dessa triagem laboratorial durante a hospitalização de um suspeito de ser um transportador de drogas no próprio corpo (mula) sugere de que o conteúdo seja cocaína.

A radiografia de tórax e o eletrocardiograma devem ser realizados em todos os pacientes que apresentam sinais e sintomas cardiorrespiratórios. Eletrocardiogramas seriados devem ser realizados em pacientes com dor precordial. ECG anormal tem sido relatada em 56 a 84% de pacientes com cocaína associada à dor precordial, porém, muitos desses pacientes são jovens e têm geralmente alterações de repolarização precoce, o que pode ser interpretado por médicos como um achado de ECG anormal. Período de 24 horas de observação hospitalar identifica quase 100% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Pacientes com cefaleia persistente ou sinais e sintomas neurológicos prolongados ou convulsões requerem avaliação neurológica e, se necessário, tomografia computadorizada e exame do liquor para afastar lesões ou infecções no sistema nervoso central (Figura 22.4).

A hipertermia não deve ser atribuída unicamente ao uso da cocaína, infecções ocultas devem ser excluídas. Urina escura, cor de chá, deve alertar o clínico para rabdomiólise, requerendo monitorização rigorosa da função renal, pois até um terço dos pacientes mioglobinúricos pode apresentar insuficiência renal aguda.

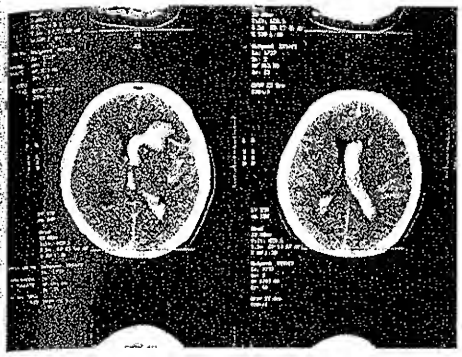


Figura 22.4 Tomografia computadorizada mostrando imagem sugestiva de hemorragia cerebral em paciente após superdosagem de cocaína.

Toxicidade prolongada, por mais de quatro horas, ou sintomas progressivos sugerem absorção contínua da droga e requerem investigação adicional. Havendo suspeita de ingestão de pacotes de cocaína em grande quantidade, pode ser interessante avaliação radiológica simples e/ou tomografia do abdome (Figuras 22.5 e 22.6).

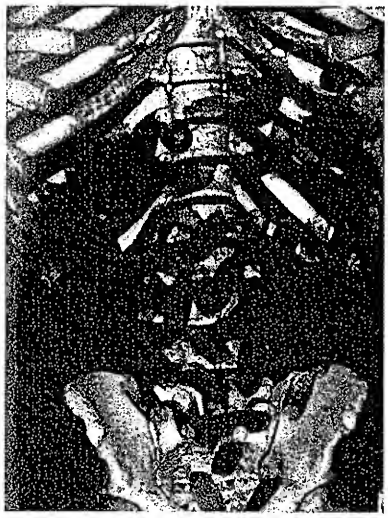


Figura 22.5 Imagem obtida de tomógrafo computadorizado multislice: presença de pacotes de cocaína no trato digestivo de um paciente.

Exames adicionais específicos devem ser realizados de acordo com o quadro clínico: afastar ou confirmar outra intoxicação, acompanhar doenças preexistentes que possam estar agudizadas ou modificando a evolução do paciente, entre outras situações.

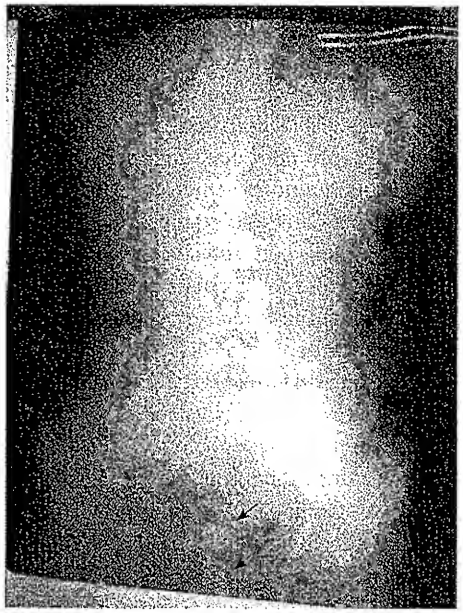


Figura 22.6 Radiografia simples de abdômen mostrando duas imagens radiopacas (invólucros contendo cocaína) no trato digestivo distal de paciente (*Body stuffers*).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de intoxicação aguda por cocaína inclui intoxicação com outros simpaticomiméticos, anfetamina, metilxantinas, alucinógenos e agentes anticolinérgicos.

As condições médicas que podem simular uso de cocaína incluem: tireotoxicose, hipertensão maligna, hipertermia, abstinência de drogas, feocromocitoma, hipoglicemia e doenças psiquiátricas, como mania e esquizofrenia.

TRATAMENTO

O primeiro atendimento ao paciente intoxicado por cocaína deve estar voltado para a manutenção da vida e tratamento de eventos que ameacem a vida: obstrução de vias aéreas, ventilação ineficaz, arritmias cardíacas, convulsões, hipoglicemia e choque. Se a intubação traqueal for necessária, lembrar que há contraindicação relativa ao uso de succinilcolina. Optar por bloqueador neuromuscular não despolarizante.

A maioria dos pacientes, quando chega a um serviço de urgência intoxicado por cocaína, não se beneficia de descontaminação gástrica ou uso de carvão ativado. No entanto, essas medidas podem ser úteis no caso de *body packers* ou *body stuffers* discutidos anteriormente.

As narinas contendo resíduos de pó branco devem ser lavadas com soro fisiológico. Deve ser pesquisado se há droga remanescente em outros locais como vagina e reto e removê-la cuidadosamente. Caso contrário, poderá ser motivo de prolongamento do tempo de intoxicação.

Após a abordagem das vias aéreas, respiração e circulação, todos os pacientes devem ter monitorização eletrocardiográfica e oximetria de pulso contínua. Os dados vitais devem ser checados sistematicamente, incluindo temperatura corpórea.

Pacientes muito ansiosos devem ser tratados com benzodiazepínico, pedra angular na abordagem geral do indivíduo que usou cocaína (não só para ansiedade e convulsão, como também para hipertensão e algumas arritmias cardíacas). Aqueles com condição de deglutir e apresentarem quadro leve poderão receber diazepam 5 a 10 mg por via oral. Pacientes que estejam com grande agitação psicomotora trazendo risco adicional para si e equipe assistencial devem receber benzodiazepínico na dose necessária e suficiente para sua proteção. O uso de diazepam reduz a mortalidade desses pacientes. Neurolépticos não devem ser usados rotineiramente. Há falta de dados sobre sua segurança e efetividade.

A taquicardia e a hipertensão leve nesses pacientes usualmente é transitória e de resolução espontânea. Se for necessário tratamento, a sedação com benzodiazepínico pode ser suficiente para normalizar os sinais vitais. Normalmente, os pacientes se tornam assintomáticos rapidamente e podem receber alta após três a seis horas de observação. Pacientes com intoxicação moderada ou grave ou complicações (IAM, hipertermia, rabdomiólise, coagulopatia, acidose metabólica, hipertensão grave, insuficiência renal ou hepática e pacientes que ingeriram pacotes com risco de rompimento) devem ser mantidos em ambiente hospitalar.

No caso de pacientes com alteração do estado mental, convulsões ou coma, a via aérea definitiva deve ser obtida e mantida. Devem ser administrados oxigênio, glicose 40 mg (se não houver possibilidade de se fazer a glicemia capilar na sala de emergência) e tiamina 200 mg por via intravenosa. Quando existe história de uso ou quadro clínico compatível com essa intoxicação deve ser administrado seu antídoto específico, que é a naloxona.

A hipertensão arterial leve geralmente é transitória e autolimitada. Mesmo níveis pressóricos mais elevados respondem a benzodiazepínicos. Pacientes em emergência hipertensiva devem ser tratados com drogas tituláveis, de meia-vida curta, como nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio (0,1 a 5 mcg/kg/min). O uso de beta-bloqueadores não seletivos em pacientes intoxicados com cocaína pode provocar hipertensão paradoxal e vasoespasmo coronariano devido ao bloqueio de receptores beta sem a oposição do bloqueio dos alfa, sendo assim, está contraindicado. Um bloqueador alfa e beta, como o labetalol, pode ser usado (0,25 mg/kg IV em dois minutos). O uso do carvedilol, bloqueador alfa e beta-adrenérgico de terceira geração e o benefício a longo prazo do uso dos beta-bloqueadores ainda não foram avaliados.

A hipotensão arterial pode ocorrer em fases mais tardias da intoxicação e pode significar falência da bomba cardíaca, depleção de neurotransmissores ou associação a outros agentes tóxicos. O tratamento é inicialmente baseado em reposição volêmica com cristaloides. Caso não ocorra resposta satisfatória, pode ser necessária terapia vasopressora com dopamina (2 a 5 mcg/kg/min) ou noradrenalina (0,1 a 0,3 mcg/kg/min). Vítimas de superdosagem de cocaína podem ser mais sensíveis a baixas doses de vasopressores, devido à inibição da recaptação dos mesmos.

As convulsões podem ocorrer e requerem tratamento imediato (diazepam 5 a 10 mg, por via intravenosa em *bolus*) e avaliação neurológica. Se vários episódios ocorrerem ou nos casos de *status epilepticus*, o diazepam pode ser repetido a cada 15 minutos, chegando a doses tão altas quanto 1 mg/kg. Esses pacientes devem ser rigorosamente monitorados, pois o risco de depressão respiratória aumenta a cada dose. Pode ser associado fenobarbital em casos de difícil controle. A eficácia e segurança relacionadas ao uso da fenitoína não estão estabelecidas, portanto, esta deve ser evitada. A convulsão contínua pode levar ou contribuir para a hipertermia e para a rabdomiólise. Em raros casos pode ser necessário uso de bloqueadores neuromusculares. Deve-se optar por droga de curta ação, como o vecurônio (0,08 a 0,1 mg/kg) ou

pancurônio (0,06 a 0,1 mg/kg). A succinilcolina deve ser evitada, pois, como sofre metabolização também pela pseudoacetilcolinesterase, concorrerá com a hidrolização da cocaína.

Pacientes com hipertermia devem ficar em local arejado e atividade muscular reduzida. O uso de compressas geladas, banho de água fria e lavagem gástrica com água fria são coadjuvantes importantes no controle da temperatura corpórea. O corpo pode ficar exposto, recebendo névoa de água fria com boa circulação de ar. A terapia de resfriamento agressiva deve continuar até que a temperatura corpórea atinja valores inferiores a 38°C. Fenotiazinas e haloperidol devem ser evitados, pois podem agravar a hipertermia.

Nos casos de rabdomiólise, a diurese forçada e a alcalinização da urina podem prevenir a deposição de mioglobina nos túbulos renais, o que pode levar à insuficiência renal.

Pacientes com dor no peito associada a cocaína, angina instável ou Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) devem ser tratados de forma semelhante àqueles com síndrome coronariana aguda, exceto por algumas particularidades, que serão descritas a seguir. Os beta-bloqueadores não seletivos devem ser evitados. Oxigênio suplementar deve ser oferecido para pacientes com saturação de O_2 inferior a 94%. O ácido acetilsalicílico pode ser administrado rotineiramente. A morfina reduz a pré-carga e reduz a liberação de catecolaminas, com benefício para esse paciente. A nitroglicerina reduz o vasoespasmo coronariano, aliviando a dor precordial e sintomas associados. Os benzodiazepínicos, apesar de mecanismo mal-estabelecido, exercem efeito comparável ao do vasodilatador em relação à dor precordial e débito cardíaco nos pacientes que usaram cocaína. O papel de bloqueadores dos canais de cálcio para o tratamento de cocaína associada à angina não está bem definido. O verapamil reverte o espasmo coronariano após uso de cocaína. Nifedipina de ação curta nunca deve ser usada e verapamil ou diltiazem devem ser evitados em pacientes com evidência de insuficiência cardíaca ou de disfunção do ventrículo esquerdo. Os bloqueadores de canais de cálcio não devem ser utilizados como tratamento de primeira linha, mas podem ser considerados para pacientes que não respondem aos benzodiazepínicos e nitroglicerina. Não existem informações ressaltando benefício de heparina de baixo peso molecular, glicoproteína ou clopidogrel. A AHA (2008), no entanto, recomenda seu uso em pacientes intoxicados por cocaína com quadro de isquemia miocárdica. A decisão do uso de algum desses medicamentos deve levar em conta o risco-benefício. A taxa de mortalidade por IAM na intoxicação por cocaína é baixa. Os pacientes com dor torácica relacionada ao uso de cocaína apresentam alta taxa de elevações "falso-positivas" do segmento ST – o que pode simular infarto agudo do miocárdio. Se a trombose aguda é provável, a terapia trombolítica deve ser considerada, caso a angioplastia não esteja disponível. Intervenção coronária percutânea oportuna é preferível aos fibrinolíticos em pacientes com diagnóstico de IAM no cenário do consumo de cocaína. O uso de trombolíticos, por outro lado, é deletério se o paciente apresenta também hemorragia subaracnoidea ou dissecção aórtica.

A Nitroglicerina também pode ser usada para controlar a hipertensão, quando um paciente não responde aos benzodiazepínicos. O bloqueio beta-adrenérgico não deve ser usado, devido ao risco de piora do vasoespasmo causado pela estimulação alfa-adrenérgica não bloqueada.

Boa parte das arritmias cardíacas responde bem ao uso de benzodiazepínicos por via intravenosa. A associação com bloqueadores de canais de cálcio como diltiazem ou verapamil pode ajudar no tratamento das arritmias supraventriculares. A adenosina, apesar de ter meia-vida curta, pode ser usada nesses casos.

A taquicardia sinusal e as extrassístoles ventriculares geralmente são transitórias e não requerem intervenção. As arritmias ventriculares devem ser tratadas com benzodiazepínicos, lidocaína (arritmias secundárias à isquemia miocárdica) ou bicarbonato de sódio (para os pacientes que apresentam alargamento de QRS).

A fibrilação ventricular induzida por cocaína deve ser tratada como em outras situações, com a administração de três choques sucessivos. Caso não haja resposta satisfatória, não está contraindicado o uso de adrenalina (deve-se limitar a administração a 0,3 mg de adrenalina a cada 10 minutos) e aqueles que persistem com a fibrilação ventricular (FV) devem receber lidocaína na dose de 1,5 mg/kg.

Os antiarrítmicos tipo IA (quinidina, procainamida e disopiramida) e IC (encainida, flecainida, propafenona e etmozina) são contraindica-

dos, pois podem exacerbar o bloqueio dos canais e sódio produzido pela cocaína.

Embora a amiodarona seja uma droga largamente usada nas arritmias ventriculares, sua ação nas intoxicações por cocaína ainda não está bem elucidada.

Pacientes que ingeriram embalagens com cocaína (*body packers* ou *body stuffers*) ou aqueles que usaram a via oral (não é comum) para utilizar cocaína devem receber carvão ativado: dose única para pequenas ingestões até uso seriado para casos de ingestão maciça até a eliminação do último pacote. A indução de vômitos está contraindicada devido ao risco de ruptura dos pacotes, convulsões e aspiração, embora possa ser feita com sucesso minutos imediatamente após a ingestão. Há relatos na literatura informando taxa de mortalidade em *body packers* próxima de 4% e que a maioria permanece assintomática até a eliminação da última embalagem. Laxantes ou lavagem intestinal também podem ser usados. Se ocorrerem sinais ou sintomas de toxicidade por cocaína ou de obstrução intestinal, está indicada intervenção cirúrgica imediata.

Medidas para eliminação da droga, como hemodiálise, diurese forçada e acidificação, não são efetivas.

Se o paciente apresentou quadro leve ou moderado que se resolveu em quatro a seis horas e já está assintomático, poderá receber alta hospitalar. Os que evoluíram com dor precordial nas primeiras horas do uso de cocaína deverão permanecer em observação em ambiente hospitalar nove a 12 horas. Poderão receber alta se a troponina for negativa e traçado eletrocardiográficos sem alterações agudas. As "mulas" necessitarão de tempo mais longo de observação em unidade de tratamento intensivo até eliminarem a última embalagem de cocaína.

Os usuários de cocaína devem ser encaminhados a serviços de saúde mental multidisciplinar para tratamento específico.

PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes que se apresentam aos serviços de saúde com manifestações simpaticomiméticas típicas causadas por cocaína evolui com melhora do quadro em poucas horas.

Pacientes que usam cocaína e álcool conjuntamente têm 21 vezes mais risco de morte súbita que usuários de cocaína isoladamente, relacionada a arritmias cardíacas e infarto agudo do miocárdio. Comportamentos de risco como uso de drogas injetáveis e sexo sem proteção aumentam o risco de infecção pelo HIV, endocardite bacteriana e hepatite B e C nos usuários de cocaína.

A equipe que atende ao paciente deve orientá-lo sobre riscos e necessidade de abandonar o uso de cocaína. A reincidência é elevada entre os pacientes com cocaína associada à dor no peito (cerca de 60% nos 12 meses subsequentes). O tratamento e encaminhamento para serviço especializado para dependentes químicos devem ser oferecidos a todos os pacientes com problemas de abuso de drogas.

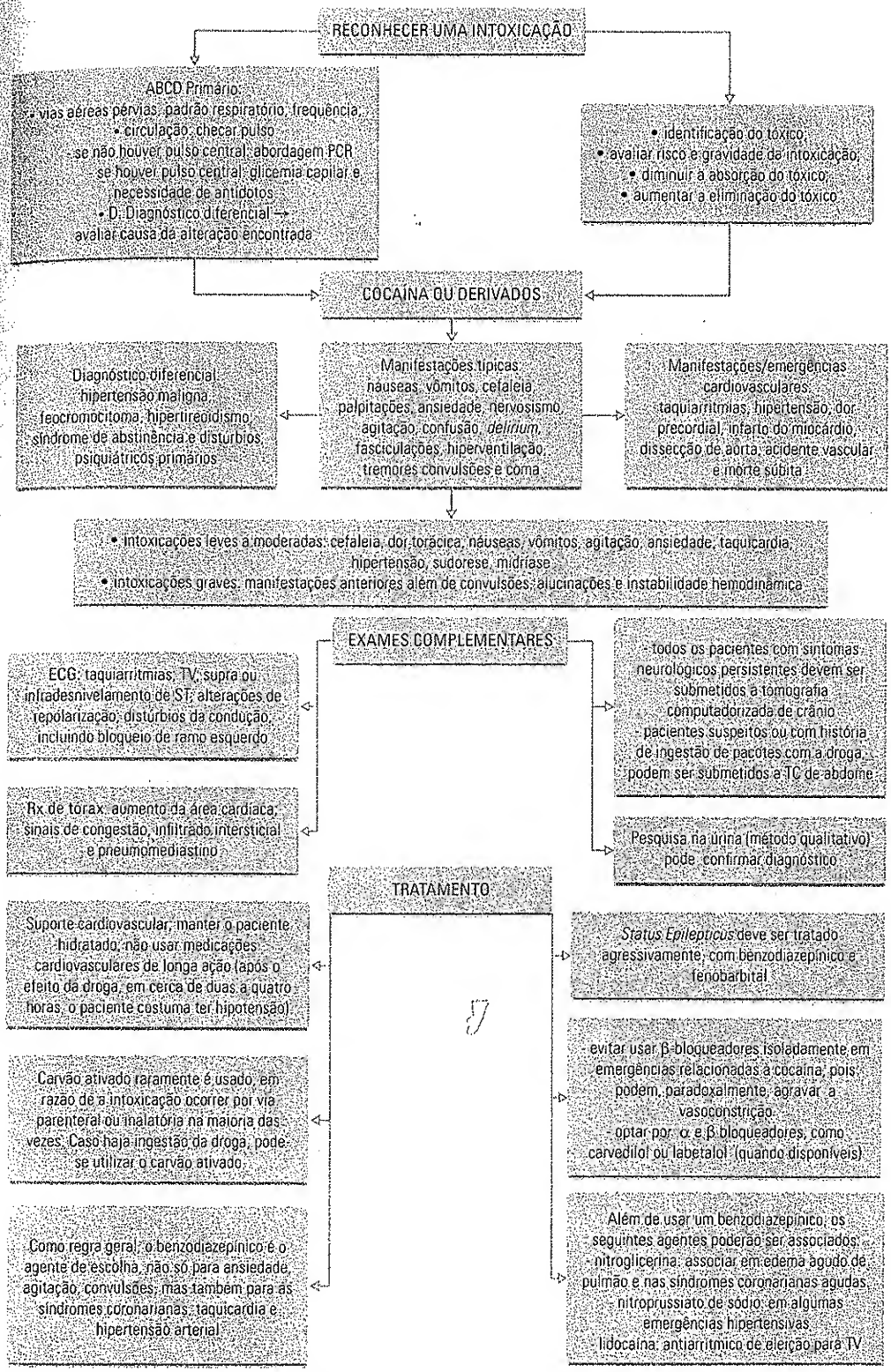


Figura 22.5 Abordagem inicial do paciente com intoxicação aguda por cocaína.

REFERÊNCIAS

1. Albertson TE, Chan A, Tharratt RS. Cocaine. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. 4ed. Philadelphia: Saunders, 755-772, 2007.
2. Andrade Filho A, Amancio FF. Intoxicações exógenas mais frequentes. In: Couto RC, Botoni FA, Serufo JC *et al.* Ratton Emergencias Medicas e Terapia Intensiva. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 755-786, 2005.
3. Andrade Filho A. Intoxicações Exógenas mais Frequentes. In: Ratton JLA. Medicina Intensiva. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 556-573, 1997
4. Barceloux D, McGuigan M, Hartigan-Go K. Position statement: cathartics. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1997;35(7):743-52.
5. Beckley I, Ansari NA, Khwaja HA, *et al.* Clinical management of cocaine body packers: the Hillingdon experience. Can J Surg. 2009 Oct;52(5):417-21.
6. Benowitz NL. In Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. Stanford: Appleton & Lange, 1999:142-145.
7. Bertol E, Trignano C, Di Milia MG, *et al.* Cocaine-related deaths: an enigma still under investigation. Forensic Sci Int. 2008 Apr 7;176(2-3):121-3.
8. Bohnert AS, Prescott MR, Vlahov D, *et al.* Ambient temperature and risk of death from accidental drug overdose in New York City, 1990-2006. Addiction. 2010 Jun;105(6):1049-54.
9. Bradberry SM, Vale JA. Multiple-dose activated charcoal: a review of relevant clinical studies. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1995;33(5):407-16.
10. Brown DN, Rosenholtz MJ, Marshall JB. Ischemic colitis related to cocaine abuse. Am J Gastroenterol. 1994 Sep;89(9):1558-61.
11. Callaway CW, Clark RF. Hyperthermia in psychostimulant overdose. Ann Emerg Med. 1994 Jul;24(1):68-76.
12. Campolina, D, Andrade Filho, A, Dias, MB. Envenenamentos. In: Freire E. Trauma – a doença dos séculos. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2551-2564, 2001.
13. Carrillo X, Curos A, Muga R, *et al.* Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and inhospital outcomes. Eur Heart J. 2011 May;32(10):1244-50.
14. Coatterall W, Mackie K. Local Anesthetics. In Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York:McGraw-Hill, 331-346, 1996.
15. Darke S, Duflou J, Torok M. Comparative toxicology of intentional and accidental heroin overdose. J Forensic Sci. 2010 Jul;55(4):1015-8.
16. Dattilo PB, Hailpern SM, Fearon K, *et al.* Beta-blockers are associated with reduced risk of myocardial infarction after cocaine use. Ann Emerg Med. 2008 Feb;51(2):117-25.
17. De Daepe P, Calle P A , Buylaert W A. Coma induced by intoxication. In: Young G.B , Wijdicks E.F.M, Handbook of Clinical Neurology: Disorders of consciousness, 3th ed, Belgium: Elsevier B.V, 175-191, 2008.
18. Degenhardt L, Singleton J, Calabria B, *et al.* Mortality among cocaine users: a systematic review of cohort studies. Drug Alcohol Depend. 2011 Jan 15;113(2-3):88-95.
19. Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. Lancet. 2012 Jan 7;379(9810):55-70.
20. Dinis-Oliveira RJ, Magalhaes T, Carvalho F, *et al.* A cocaine body packer case report: clinical and forensic aspects. Clin Toxicol (Phila). 2009 Jul;47(6):590-1.
21. Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. Cad Saude Publica. 2008;24 Suppl 4:s545-57.
22. Eisenberg MJ, Mendelson J, Evans GT, Jr., *et al.* Left ventricular function immediately after intravenous cocaine: a quantitative two-dimensional echocardiographic study. J Am Coll Cardiol. 1993 Nov 15;22(6):1581-6.
23. Galduróz JCF, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Trends in drug use among students in Brazil: analysis of four surveys in 1987,1989, 1993 and 1997. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 37: 523-531, 2004.
24. Gilloteaux J, Ekwedike NN. Cocaine causes atrial Purkinje fiber damage. Ultrastruct Pathol. 2010 Apr;34(2):90-8.
25. Glauser J, Queen JR. An overview of non-cardiac cocaine toxicity. J Emerg Med. 2007 Feb;32(2):181-6.
26. Goldstein RA, DesLauriers C, Burda AM. Cocaine: history, social implications, and toxicity--a review. Dis Mon. 2009 Jan;55(1):6-38.
27. Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK, *et al.* The pulmonary complications of crack cocaine. A comprehensive review. Chest. 1995 Jan;107(1):233-40.

28. Hoek TLV, Morrison LJ, Shuster M *et al.* Cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation, 122; S829-861, 2010.

29. Hoegerman GS, Lewis CE, Flack J, *et al.* Lack of association of recreational cocaine and alcohol use with left ventricular mass in young adults. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. J Am Coll Cardiol. 1995 Mar 15;25(4):895-900.

30. Hoffman RS, Goldfrank LR. O paciente com intoxicação exógena e alteração do nível de consciência – controvérsias sobre a utilização de um "coquetel do coma". JAMA, 3215-3229, 1997.

31. Hollander JE. Cocaine intoxication and hypertension. Ann Emerg Med. 2008 Mar;51(3 Suppl):S18-20.

32. Hoskins MH, Leleiko RM, Ramos JJ, *et al.* Effects of labetalol on hemodynamic parameters and soluble biomarkers of inflammation in acute coronary syndrome in patients with active cocaine use. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2010 Mar;15(1):47-52.

33. Jurgens G, Hoegberg LC, Graudal NA. The effect of activated charcoal on drug exposure in healthy volunteers: a meta-analysis. Clinical pharmacology and therapeutics. 2009 May;85(5):501-5.

34. Kampman KM. What's new in the treatment of cocaine addiction? Curr Psychiatry Rep. 2010 Oct;12(5):441-7.

35. Manini AF, Kumar A, Olsen D, *et al.* Utility of serum lactate to predict drug-overdose fatality. Clin Toxicol (Phila). 2010 Aug;48(7):730-6.

36. Martins HS. Abordagem Inicial das Intoxicações Agudas. In: Neto RAB, Emergências Clínicas: Abordagem prática, 6ed. São Paulo: Editora Manole, 420-437, 2011.

37. Martins HS. Tratamento Específico das intoxicações Agudas. In: Neto RAB, Emergências Clínicas: Abordagem prática, 6ed. São Paulo: Editora Manole, 438-458, 2011.

38. McCord J, Jneid H, Hollander JE, *et al.* Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. Circulation. 2008 Apr 8;117(14):1897-907.

39. Mohamad T, Kondur A, Vaitkevicius P, *et al.* Cocaine-induced chest pain and beta-blockade: an inner city experience. Am J Ther. 2008 Nov-Dec;15(6):531-5.

40. Mouhaffel AH, Madu EC, Satmary WA, *et al.* Cardiovascular complications of cocaine. Chest. 1995 May;107(5):1426-34.

41. O'Brien CP. Drug Addiction and Drug Abuse. In Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 557-571, 1996.

42. Olshaker JS. Cocaine chest pain. Emerg Med Clin North Am. 1994 May;12(2):391-6.

43. Om A, Ellahham S, DiSciascio G. Management of cocaine-induced cardiovascular complications. Am Heart J. 1993 Feb;125(2 Pt 1):469-75.

44. Page II RL, Utz KJ, Wolfel E E. Should b-Blockers Be Used in the Treatment of Cocaine- Associated Acute Coronary Syndrome? Ann Pharmacother, 41:2008-13, 2007

45. Preti A. New developments in the pharmacotherapy of cocaine abuse. Addict Biol. 2007 Jun;12(2):133-51.

46. Prosser JM, Hoffman RS. Cocaine. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9ed. New York: McGraw-Hill, 1091-1102, 2011.

47. Rangel C, Shu RG, Lazar LD, *et al.* Beta-blockers for chest pain associated with recent cocaine use. Archives of internal medicine. 2010 May 24;170(10):874-9.

48. Shih RD, Hollander JE. Intoxicação por cocaína. In: Irwin RS, Rippe JM. Terapia Intensiva. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1309-1312, 2010.

49. Shorter D, Kosten TR. Novel pharmacotherapeutic treatments for cocaine addiction. BMC Med. 2011;9:119.

50. Souza MR, Andrade Filho, A. Cocaína e crack. In: Andrade Filho, A, Campolina,D, Dias, MB. Toxicologia na Prática Clínica. Belo Horizonte: Editora Folium, 139-145, 2001.

51. Strang J, Babor T, Caulkins J, *et al.* Drug policy and the public good: evidence for effective interventions. Lancet. 2012 Jan 7;379(9810):71-83.

52. Teixeira Neto RG, Tuby D'Oliveira Jr T. Repercussões da cocaína no organismo humano. J Bras Med, 69:56-69, 1995.

53. Vale JA, Kulig K. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: gastric lavage. J Toxicol Clin Toxicol, 42:933, 2004.

54. Wood DM, Dargan PI, Hoffman RS. Management of cocaine-induced cardiac arrhythmias due to cardiac ion channel dysfunction. Clin Toxicol (Phila). 2009 Jan;47(1):14-23.

A
co
me
da

cia
ag
lita
ate
do
ces
tes

ini
alt
ne
Ob
sob
tor
dac
po
sid
na

pri
cos
ma
cos
em
sist

Dr

Drogas de Abuso 23

Délio Campolina
Luciana Reis da Silveira
Vinícius Gonçalves Seabra

A preocupação relativa ao consumo de substância, sem valor nutricional ou médico comprovado, com intuito "recreativo" é multidimensional e evidente, remetendo aos primórdios da humanidade.

O conhecimento farmacológico das substâncias psicoativas e fisiopatológico das intoxicações agudas pelas conhecidas "drogas de abuso" facilita a abordagem inicial aos usuários dessas, no atendimento de urgência e emergência. Contudo, o entendimento holístico do indivíduo é necessário, contextualizando os fatores determinantes da sua situação.

Sabe-se que o uso de drogas é voluntário, inicial e majoritariamente o abuso se associa a alterações de expressões genéticas e do circuito neuronal, afetando o comportamento humano. Observam-se também discussões e divergências sobre estudos em grupos de pacientes com transtornos psiquiátricos e toxicômanos. As comorbidades psíquicas daqueles atendidos agudamente por exposição às drogas de abuso devem ser consideradas no acompanhamento individual, tanto na urgência quanto ambulatorialmente.

A toxicomania é considerada uma afecção primária cerebral que possibilita danos sistêmicos. O receio e a apresentação de sinais e sintomas cardiovasculares, respiratórios e neurológicos são os grandes motivadores de atendimentos emergenciais dos toxicômanos. As alterações no sistema nervoso central, já instalada a dependência, influencia a capacidade individual de decisão, associando-se a comportamentos compulsivos durante o uso, abuso e abstinência, podendo envolver questões socioeconômico-judiciais.

Atualmente, inúmeras discussões nacionais e internacionais transdisciplinares ocorrem em relação ao tema e notória é a importância socioeconômica e sua dimensão relacionada à saúde. São esperados políticas públicas de propostas alternativas, debate e real implantação do controle de danos, já regulamentado. No Brasil, "cabem ao Ministério da Saúde as ações destinadas à redução de danos sociais e à saúde decorrentes do uso de álcool e outras drogas", visto que o combate não se tem feito eficaz.

Diversas classificações para drogas já foram propostas, a adotada neste capítulo se reporta aos seus efeitos no sistema nervoso central, sendo essas relativas à depressão, estimulação e perturbação desse sistema. Além disso, é importante atentar para o potencial de abuso e importância clínica do uso das diversas substâncias disponíveis no mercado.

As drogas de abuso mais comuns são: ácido lisérgico, anabolizantes esteroidais, anfetaminas, bebidas alcoólicas, *club drugs*, cocaína/*crack*/*oxy*, *ecstasy*, fenciclidinas, heroína, hidrocarbonetos inalatórios, maconha, metanfetaminas, ketamina (cetamina), medicações prescritas e tabaco. Neste capítulo serão abordadas com mais detalhes as informações relacionadas a ácido lisérgico, *club drugs* e maconha.

HISTÓRICO

O uso de drogas está associado à história da humanidade. O padrão de utilização difere conforme o período histórico e cultura considerados. Finalidades religiosas, terapêuticas ou festivas poderiam justificar o emprego de substâncias psicoativas. Pode-se exemplificar isso a partir de documentos históricos, em que vemos, como no Papiro de Eber (cerca de 1500 a.C.), que o cânhamo era usado por egípicios para minimizar preocupações, fome e cansaço, enquanto nas comunidades assírias se fazia uso com intuito religioso e anestésico.

A conceituação platônica de *phármak* como algo entre benéfico e prejudicial e de Paracelso referindo-se à dose como diferenciador de veneno e remédio corroboram a visão de que a droga por si não poderia ser considerada boa ou ruim, mas depende do contexto em que se encontra seu uso. Assume-se como verdadeira a afirmação galênica e hipocrática de que a droga seria a substância que, não vencida pelo corpo, seria capaz de vencê-lo.

A preocupação com o consumo crescente das drogas até os séculos XVII e XVIII não se evidenciava, visto que era "privilégio" de poucos consumidores. A partir do século XIX, especialmente com a síntese da cocaína em 1860, verificou-se a prescrição de tônicos e bebidas, verdadeiro modismo à ocasião. Segue-se o uso na classe econômica mais favorecida financeiramente. Essa fase de aumento do uso de cocaína e ópio constituiu grande preocupação na Grã Bretanha, mesmo com selo real de aprovação terapêutico do uso do cânhamo, ao final do século XIX. O período das guerras foi auxiliador da difusão do consumo da morfina, por exemplo. O surgimento da heroína no mercado como uma droga cinco vezes mais potente que a morfina converteu a empresa sintetizadora, de produtora de corantes a potente indústria farmacêutica.

O século XX tem sua década de 30 destacada como o início da comercialização das anfetaminas e a década de 40 marcada pela descoberta, inadvertida, dos efeitos do ácido lisérgico, por Hoffman. A década de 60 ficou conhecida pela endemia e generalização do uso de drogas indistintamente entre as classes sociais e concentrando-se na população jovem. A década de 80 fica conhecida pela ampla produção de drogas sintéticas, especialmente por laboratórios ilegais, muitas vezes com substâncias não controladas e efeitos imprevisíveis.

O acesso de larga faixa etária, cada vez mais precoce, fácil e a baixo custo caracteriza o consumo nos anos 90, denotando inversão da elitizada forma de uso à disseminação na faixa proletária e nas ruas.

EPIDEMIOLOGIA

Mais da metade da população das Américas e da Europa já experimentou álcool alguma vez na vida e em torno de um quarto é fumante. O consumo de drogas ilícitas atinge 4,2% da população mundial. A maconha é a mais consumida (144 milhões de pessoas), seguida pelas anfetaminas (29 milhões), cocaína (14 milhões) e os opioides (13,5 milhões, sendo 9 milhões usuários de heroína).

A subnotificação de atendimentos devidos aos efeitos agudos e crônicos do uso das *club drugs*, assim como as demais intoxicações, é um agravante à dificuldade de desenharmos um cenário nacional do real impacto na saúde dos brasileiros. Deficitário se torna o planejamento de intervenções. A despeito de ser compulsória a notificação de todo atendimento toxicológico médico no Brasil, há evidente falta desses comunicados. Estudos disponíveis se remetem às casuísticas dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica nacionais e internacionais.

Estudos brasileiros demonstram crescimento do consumo de álcool entre os jovens. Evidencia-se no *"Levantamento sobre o Uso de Drogas com Estudantes de 1° e 2° Graus em 10 Capitais Brasileiras"*, realizado pelo CEBRID, que o uso de drogas psicotrópicas entre estudantes da rede pública teve aumento no período estudado (1987 a 1997). Estima-se, na última década, que isso se intensificou. O tipo de droga utilizado varia com a classe socioeconômica, sendo o uso de solventes e maconha o mais detectado na faixa mais pobre da população. Tem-se verificado aumento no uso de ansiolíticos, anfetaminas e cocaína. Comparando-se o aumento do consumo dessas substâncias ao longo dos quatro levantamentos, na categoria de uso "seis vezes ou mais no mês", apurou-se aumento no consumo de 100% para os ansiolíticos; 150% para as anfetaminas; 325% para a maconha; e 700% para a cocaína.

A política do Ministério da Saúde para a Atenção Integral aos Usuários de Álcool e outras

Drogas concorda com os princípios da política de saúde mental atual adotada pelo Ministério da Saúde (MS), uma vez regulamentada e respaldada pela Lei Federal 10.216 (MS, 2002), sancionada em 6/4/2001.

Estudo realizado pelo MS em parceria com o Movimento Nacional de Meninos e Meninas de Rua (MNMMR), no mês de junho de 2002, traçou perfil de crianças e adolescentes em situação de risco social. A pesquisa compreendeu 632 crianças e adolescentes entre 10 e 23 anos. A distribuição vista foi de 53,5% do sexo masculino e 46,5% do sexo feminino; 85% dos entrevistados encontram-se na faixa etária de 13 a 17 anos; 94,8% referem frequentar a escola regularmente; 89,5% declaram morar na maioria dos dias da semana com a família; apenas 0,1% mora nas ruas e 9,5% em instituições.

Chama-nos a atenção a coleta de dados estadunidenses, podendo-se citar o *"Monitorando o futuro"* (em inglês *Monitoring the future*), que se propõe a estudar o comportamento dos alunos do ensino médio, universitários e adultos jovens. Há mais de três décadas, a pesquisa envolve, anualmente, cerca de 50 mil estudantes, mostrando o perfil e as mudanças no padrão de uso dessas drogas nesse período. Os investigadores pertencem ao *National Institute on Drug Abuse*, departamento do *National Institute of Health*, e é conduzido pela *University of Michigan*. Consórcios interinstitucionais como esse poderiam ser adaptados à nossa realidade, reforçando a importância governamental e da universidade na produção científica aplicada a estudos de utilidade pública. Na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII (CIAT-BH), 74% dos atendimentos de intoxicações por drogas de abuso foram por cocaína e *crack*, 5% por maconha e 21% por outros agentes. Esses números refletem uma ideia do quadro em todo o país, apresentando um viés por causa da gravidade da intoxicação por cocaína e seus derivados.

CLUB DRUGS

Club drugs é um termo da língua inglesa para referir-se ao grupo de substâncias de variada farmacologia e ação psicotrópica, geralmente utilizadas por adolescentes e adultos jovens em bares, danceterias e festas. Pertencem a esse grupo o gama hidroxibutirato (GHB), flunitrazepan (rohypnol), cetamina (ketamina), MDMA (*ecstasy*) e anfetaminas. Importante salientar que a incerteza sobre a real composição das *club drugs* durante o atendimento inicial na urgência, faz com que a identificação sindrômica seja norteadora da abordagem. Esse fato dificulta a determinação da toxicidade, implicações clínicas e do prognóstico. Sugere-se estudar de forma atenta o capítulo de síndromes toxicológicas.

GAMA HIDROXIBUTIRATO (GHB)

Figura 23.1 GHB pó e líquido.

GHB é um metabólito do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), encontrado em baixas concentrações naturais no cérebro.

O nome comercial do produto produzido pela Jazz Farmacêutica é Xyrem®, cujo princípio ativo é o sal sódico do ácido 4-hidroxibutírico. Depressor do SNC foi aprovado nos Estados Unidos da América pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 2002, para tratamento via oral apenas da narcolepsia, com diversas restrições e necessidade de registro de cada paciente em uso da droga, sob monitoramento pelo referido órgão.

A apresentação farmacológica é um frasco de 180 mL em solução oral contendo 500 mg/mL de oxibutirato de sódio. O 4-hidroxibutirato de sódio, um pó branco cristalino hidrossolúvel, de fórmula molecular $C_4H_7NaO_3$, tem peso de 126,09 g/mol. Sua estrutura química é mostrada na Figura 23.2.

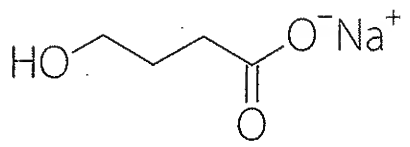


Figura 23.2 Estrutura do oxibutirato de sódio.

O mecanismo exato de ação do oxibato de sódio é ainda desconhecido, Sabe-se que atua viabilizando as ondas de sono lentas (delta) e o tempo de sono noturno.

A absorção do oxibato de sódio é rápida, mas incompletamente absorvido após a administração oral; a absorção é retardada e reduzida por refeição hiperlipídica, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 25%. É eliminado principalmente por metabolização, com tempo de meia-vida de 0,5 a uma hora. A farmacocinética é não linear e não é alterada com a repetição das doses. As concentrações plasmáticas máximas médias, após administração de uma dose diária de 9 g, dividida em duas doses equivalentes, administradas com quatro horas de intervalo, foram de 78 e 142 μg/mL, respectivamente. O tempo médio para alcançar a concentração máxima variou de 0,5 a duas horas em oito estudos farmacocinéticos. Segundo a monografia do fármaco publicada pelo laboratório sintetizador, não foram estudadas doses únicas superiores a 4,5 g.

No que concerne à distribuição, o oxibato de sódio é um composto hidrofílico com volume de distribuição médio de 190-384 mL/kg. Para concentrações de oxibato de sódio variando entre os 3 e os 300 μg/mL, menos de 1% liga-se às proteínas plasmáticas. Estudos em animais indicam que a metabolização é a principal via de eliminação do oxibato de sódio, produzindo dióxido de carbono e água, via ciclo de ácido tricarboxílico (pelo ciclo de Krebs) e, secundariamente, por β-oxidação.

A eliminação do oxibato de sódio é quase totalmente assegurada por biotransformação a dióxido de carbono, o qual é então eliminado por expiração. Em média, menos de 5% de fármaco inalterado aparecem na urina humana, no espaço de seis a oito horas após a administração. A excreção fecal é insignificante.

GHB e dois dos seus precursores gama-butirolactona (GBL) e 1,4 butanediol (BD) encontram-se envolvidos na intoxicação. Agem nos receptores GABA-B, em sítio de ligação cerebral em seu sítio específico.

Depressor do SNC em altas doses resulta efeitos sedativos como sonolência, coma e morte. O uso repetido dessa droga pode levar a insônia, ansiedade, tremores e sudorese. Está disponível na forma em pó e líquida, via de contato geralmente oral. Por se tratar de formulação inodora, insípida e transparente, geralmente é combinada a bebidas alcoólicas com intuito criminoso (considerada uma droga "de estupro", "de roubo ou assalto") por seu efeito sedativo e que viabiliza o malfeitor a abusar da vítima sem que essa ofereça resistência. Apresenta também efeitos anabólicos (estimulando a síntese proteica), sendo utilizado por fisiculturistas almejando redução de tecido adiposo e hipertrofia muscular.

Estudos em adultos saudáveis demonstram não haver interações farmacocinéticas com outras medicações usadas no tratamento de insônia e narcolepsia, com o oxibato de sódio, entre elas o hidrocloreto de protriptilina, tartarato de zolpidem ou modafinil. Contudo, não se podem descartar interações farmacodinâmicas.

Mesmo sem estudo sistemático sobre o abuso do GHB, a notificação desse é reportada com ação hipnótico-sedativa, produzindo dependência no sistema nervoso central. O início de ação rápido estimula o uso como droga de abuso Associações com álcool e GHB também são descritas.

O relato do departamento hospitalar americano é de que houve aumento de 100 vezes entre 1992 e 1999 (*Substance Abuse Mental Health Services Administration, Drug Abuse Warning Network* – DAWN). O perfil desses usuários foram 60% de relatos de atendimento hospitalar envolvendo indivíduos menores de 25 anos e vários óbitos foram informados com a combinação GHB e álcool. Cinco dessas mortes foram notificadas no sistema DAWN, em que o GHB foi a única droga identificada. As notificações de atendimentos na urgência por GHB e análogos têm decaído próximo de 33% desde 2000 e a *American Association of Poison Control Centers* informa que as exposições ao GHB caíram de 1.916 (com seis óbitos) em 2001 para 800 (sem relatos de morte) em 2003.

São descritos casos de dependência por uso ilícito de GHB, com frequência e repetidas doses (18 a 250 g/dia), com excesso do nível terapêuti-

co. Nesses casos, a semiologia da descontinuação inclui a síndrome de abstinência com insônia, cansaço, ansiedade, psicose, letargia, náuseas, tremores, sudorese, câimbras e taquicardia. Geralmente tal sintomatologia cessa entre três e 14 dias com a suspensão do uso.

A tolerância ao GHB também não foi sistematicamente investigada em ensaios clínicos controlados, mas estudos *open-label*, de longa duração (seis meses), não demonstraram desenvolvimento de tolerância. Existem alguns relatos referindo sintomas de tolerância após uso ilícito de doses de Xyrem® acima das recomendadas. Estudos clínicos com o GHB, no tratamento da abstinência alcoólica, sugerem potencial tolerância cruzada ao álcool.

A apresentação variável do paciente intoxicado por GHB associa-se ao tempo decorrido da ingestão, dose, coingestão de outras drogas, alimentos e jejum. A variedade pode ocorrer entre agitação, estado confusional, combatividade, ataxia e coma. Emese (mesmo com prostração), diaforese, cefaleia e habilidades psicomotoras prejudicadas podem ser observadas. Alterações típicas pupilares não são descritas como auxiliares no diagnóstico. Fotorreatividade, turvação visual, mioclonias e crises tônico-clônicas são constatadas. Coma é detectado em doses elevadas. A respiração pode ser afetada ou comprometida em frequência e profundidade respiratória, como a respiração de Cheyne-Stokes e apneia. Bradicardia, hipotermia, inconsciência e hipotonia muscular acontecem em certos casos, contudo, os reflexos tendinosos permanecem intactos.

TRATAMENTO

O suporte de vida deve ser prontamente instituído aos pacientes supostamente com intoxicação aguda por GHB. A descontaminação do trato gastrintestinal, mediante a exclusão de contraindicações, deve ser considerada na suspeita de ingestão concomitante de outras drogas com tal indicação (vide capítulo de abordagem inicial e descontaminação).

A bradicardia reportada na intoxicação por GHB responde ao uso de atropina intravenosa nas doses recomendadas conforme cálculo adequado pela idade e peso do paciente.

Não se verifica benefício na administração de antídotos específicos para outras drogas como flumazenil e naloxona na reversão da depressão do sistema nervoso central devido ao uso dessa droga.

Hemodiálise e demais formas extracorpóreas de remoção de drogas não foram avaliadas para a intoxicação pelo GHB, no entanto, devido ao seu rápido metabolismo, tais medidas não são garantidas para o óxido butirato.

Geralmente não há disponibilidade de testes para detecção de GHB nos serviços de emergência, pois normalmente são realizados por cromatografia com detecção de massa, de alto custo e metodologia especializada. O atendimento inicial e o suporte clínico adequados, demonstrados nos relatos de casos publicados, mostram boa resposta dos intoxicados por GHB.

ANFETAMINAS E METANFETAMINAS

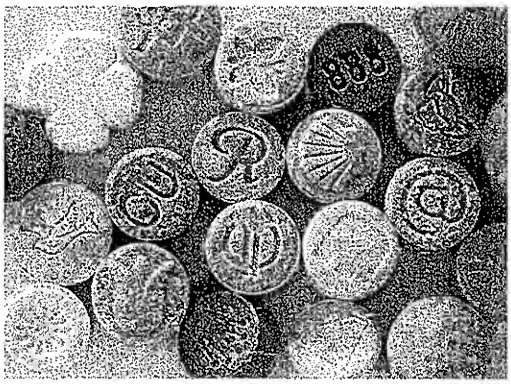


Figura 23.3 Diversas anfetaminas.

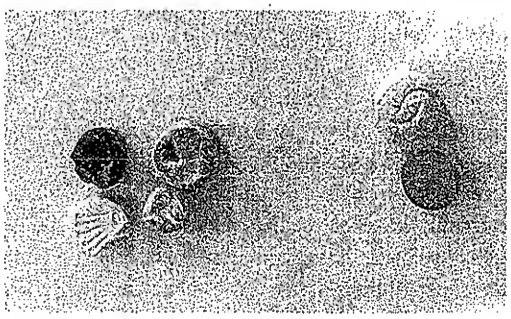


Figura 23.4 Metanfetaminas e *ecstasy* (MDMA).

"Senti-me feliz e com humor leve, mas com uma convicção subjacente de que algo significativo estava por vir. Ocorreram mudanças tanto

na perspectiva visual do campo em proximidade quanto à distância. Minha visão habitualmente parca foi aguçada. Pude perceber detalhes à distância que antes não notaria. Após o término do efeito do ápice experimentado, meu estado foi de profundo relaxamento. Senti que era capaz de me comunicar mais profunda e pessoalmente com uma clareza especial e experimentei a sensação semelhante à de beber um segundo Martini..."

"Sinto-me absolutamente limpo por dentro e não há nada mais que pura euforia. Eu nunca havia me sentido tão bem ou acreditado que isto fosse possível. A pureza, a claridade e o maravilhoso sentimento de força interior permaneceram durante o resto do dia e da noite, até o dia seguinte. Estou conquistado pela profundidade da experiência e foi ainda mais poderosa que na primeira experiência..."

A tradução das descrições de Shulgin, em 1965 (nos EUA), ao produzir e consumir 100 e 120 mg, respectivamente, de MDMA (3,4-metilenedioxi-metanfetamina) denota prazer e não explicita os riscos observados nas intoxicações por anfetaminas.

As anfetaminas foram sintetizadas provavelmente antes de 1914, quando a Merck assumiu sua patente. No século XX, na década de 30, foram usadas inicialmente para tratamento da hiperatividade ou disfunção cerebral mínima, como era classificada à ocasião. Essa indicação médica era restrita, já há alguns anos, com controvérsias e discussões, ao tratamento de narcolepsia, obesidade e no atualmente conhecido transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

Descrito em 1978 como auxiliar psicoterapêutico, atingiu entre 1977 e 1984 a chamada época de ouro da pesquisa terapêutica com MDMA. Devido ao seu amplo uso recreativo, entre os jovens americanos, em 1984, houve divulgação na mídia, atraindo mais adeptos. A suposta similaridade do *ecstasy* à chamada *china white*, também foi alvo de difusão informativa já em 1985. Relatos de que a *china white* fora sintetizada para substituir a heroína e ser causadora de graves danos centrais em usuários alertava para riscos de saúde pública, levando ao controle legal da disponibilidade dessa. Nessa mesma época, os EUA consideraram MDMA, em comissão de emergência, como categoria 1 pela *Drug Enforcement Administration* (DEA). A classificação pode ser alterada caso estudos confirmem potencial utilidade terapêutica, como no tratamento de pacientes com estresse pós-traumático, ainda em estudo, sob aprovação pela FDA.

Peroutka, avaliando o uso de MDMA na comunidade da *University of Stanford*, nos EUA, evidenciou que até 39% dos alunos na graduação já haviam utilizado *ecstasy*. O surgimento europeu, em Manchester, em 1987/1988, das *raves*, com referência a usuários de *ecstasy*, levou à sua proibição em 1990 no Reino Unido.

No Brasil, historicamente, a presença da droga foi enfatizada em 1994, em São Paulo, em certo grupo frequentador de clubes noturnos, cujos componentes utilizavam comprimidos provenientes de Amsterdã. Em 1995, houve a popularização nas *raves* brasileiras. Em agosto de 2000 divulgou-se o encontro por parte da polícia do primeiro laboratório de *ecstasy* em São Paulo. A proibição legal não reduziu o número de usuários.

Levantamento de 2002 do CEBRID coloca os alucinógenos como 1% das notificações, considerado consumo baixo, porém preocupante.

O valor atualmente pago por um comprimido encontra-se entre 30 e 50 reais, mostrando, ainda, ser uma droga das classes sociais média e alta.

Segundo o artigo *"Ecstasy* (MDMA): *Effects and patterns of use reported by users in São Paulo"*, podemos traçar um perfil dos usuários dessa droga como indivíduos de 24 anos, solteiros, nível superior e classe média. Entre eles, 61,6% usam pelo menos uma vez/semana (50% até 1 comprimido e 46% mais de um comprimido). O padrão de uso de 63% é em companhia de várias pessoas, em ambientes de lazer noturno (*raves* em 78,8%, lugares para dançar em 69,2% e festas 53,8%), associado a outras drogas (maconha, tabaco e LSD) em 93,3%.

O *ecstasy* é um derivado de anfetamina, que combina propriedades estimulantes e alucinógenas. Pode ser consumido em associação a outras substâncias (MDEA, anfetaminas, cetamina, cafeína, AAS, Ibuprofeno, entre outros).

O mecanismo de ação da MDMA é ainda incerto, bem como a interação medicamentosa com demais princípios ativos disponíveis nos fármacos do mercado. O motivo pelo qual há diversidade na apresentação clínica, idiossincrasia, consequências do consumo crônico são também desconhecidos. Sabe-se que promove a liberação de serotonina (5-HT) e dopamina, inibe a recaptação

da 5-HT, dopamina e noradrenalina e diminui a atividade da enzima triptofano hidroxilase (TPH). O "esgotamento intraneural de serotonina" é marcante na farmacodinâmica. Estuda-se também a afinidade por receptores alfa-2-adrenérgico, M1 colinérgico e H1 histaminérgico.

A redução duradora dos níveis de 5-HT e 5-HIAA e da atividade da TPH até uma semana após sua administração com síntese de nova enzima sugere a formação de um metabólito neurotóxico. Os efeitos neurotóxicos parecem estar relacionados a dano nos terminais nervosos serotoninérgicos.

Efeitos psicoestimulantes são observados 20 a 60 minutos após a ingestão considerada moderada de doses entre 75 e 100 mg, com duração de ação por duas a quatro horas.

O pico de concentração plasmática ocorre duas horas após administração oral e os níveis residuais (0,005 mg/L) são encontrados 24 horas após a última dose.

A área sobre a curva do MDMA sugere farmacocinética não linear, sendo o consumo de doses elevadas promotora de aumento desproporcional nos níveis plasmáticos.

Estudos mostram que o consumo de MDMA pode resultar em dano nos terminais nervosos serotoninérgicos e dopaminérgicos, induz apoptose via estimulação do receptor 5-HT2A em neurônios corticais e achados sugerem neuroadaptações pela hiperestimulação, levando a *down-regulation* dos receptores 5-HT2A.

O artigo *"MDMA use and neurocognition: a meta-analytic review"* incluiu 23 estudos na análise e associou o uso de MDMA à piora no funcionamento neurocognitivo.

O uso das anfetaminas com intuitos recreativos e de controle do peso corporal, possivelmente, segundo a literatura disponível, pode justificar o abuso pela população feminina. A produção das anfetaminas sintéticas, ilegalmente, com intuitos não terapêuticos tem sido registrada e popularmente elas são conhecidas como MDMA ou *ecstasy*. Associam-se aos comportamentos da cultura *clubber* e uso frequente em eventos conhecidos como *raves*.

O consumo no Brasil é pouco notificado e por tal razão desconhece-se seu real impacto na população nacional. Pesquisa com adultos mostrou prevalência de 1,3%, sendo que 80% desses usuários possuíam prescrição médica para consumir essa substância.

A notificação de uso de *ecstasy* no Brasil pode ainda ser baixo, mas é crescente e atinge população cada vez mais jovem. A divulgação da apreensão policial dessas drogas, em 2007, mostrou aumento de 725%, comparada ao ano anterior.

O *ecstasy* (MDMA) é consumido em cápsulas, comprimidos ou tabletes, com aproximadamente 120 mg da substância. Efeitos primários "positivos" almejados são descritos como aumento da autoestima, simpatia e empatia, melhora da comunicação e relação com as pessoas, sentimento de euforia, aumento da energia emocional e física. Tido como entactógeno, é considerado droga com efeito de bem-estar e autoaceitação. O desenvolvimento de tolerância rápida limita o uso compulsivo e aditivo.

A despeito da via oral ser a mais usada no Brasil, seu uso intravenoso pode ser responsável por referida agressividade, aumento da libido, delírios paranoides, euforia, excitabilidade, prazer intenso (*rush* ou *flash*) e sensação de poder. Complicações relativas ao uso injetável como infecções locais ou sistêmicas e endocardite são relatadas.

Desconhece-se ainda o uso, no Brasil, de cristais de metanfetaminas, como o *ice* ou o *crystal*, fumadas em cachimbos de vidro, podendo também ser injetadas ou inaladas. O efeito é prolongado (duas a 24 horas) e os sintomas euforizantes e estimulantes são intensos. Sintomas psicóticos podem aparecer. Há ocorrência de bruxismo, tiques e anorexia.

As anfetaminas são estimulantes do SNC, responsáveis por euforia, manutenção de vigília, anorexia e hiperatividade autonômica. Podem agir no sistema serotoninérgico, como promotor da liberação da serotonina e agonista direto. Os efeitos do *ecstasy* (MDMA) e similares se dão pela afinidade importante pelos receptores serotoninérgicos 5HT e 5HT2.

As principais complicações ameaçadoras à vida no abuso de anfetaminas são hipertermia, hipertensão, convulsões, colapso cardiovascular e traumas. Edemas pulmonares cardiogênicos podem ocorrer. Crises hipertensivas, precordialgias, arritmias cardíacas, hepatites tóxicas, hipertermia, convulsões, rabdomiólise e morte já foram relatadas. Sintomas ansiosos e psicóticos agudos e crônicos (em indivíduos predispostos) podem aparecer.

As complicações agudas, principalmente hipertermia e encefalopatia hiponatrêmica, são graves e necessitam de reconhecimento pela equipe médica e intervenções imediatas e adequadas.

No atendimento agudo, os pacientes admitidos com suspeita de intoxicação anfetamínica podem se apresentar com sinais de hiperestimulação central, necessitando de tratamento medicamentoso em urgência médica. São evidentes o controle e a manutenção da vida adequados com benzodiazepinas e sintomáticos nos quadros de ansiedade, calafrios, cefaleia, inquietação, irritabilidade, labilidade emocional, sudorese, tremores, verborragia e vômitos.

O tratamento para a remissão dos sintomas de abstinência das anfetaminas não se tem mostrado promissor. Antidepressivos e agonistas dopaminérgicos foram investigados sem sucesso. Tratamento sintomático e suportivo com uso de benzodiazepínicos de ação curta denotam auxílio na abordagem inicial.

Os efeitos crônicos indicam alterações neurocognitivas, principalmente em relação à memória, em longo prazo. Como complicações por uso crônico, espera-se desde desnutrição até infarto agudo do miocárdio, cegueira cortical transitória, cardiopatias irreversíveis, vasoespasmos sistêmicos e edema agudo de pulmão.

A chamada "fissura" e a tolerância associam-se ao desejo de manutenção dos efeitos prazerosos e a compulsão por período prolongado de seu uso. Segue-se a esse um momento de extenuação e pausas prolongadas de repouso. A considerada síndrome de abstinência pode afetar até 87% desses usuários. São manifestações frequentes a ansiedade, agitação, depressão, fadiga, "fissura" intensa, lentificação e pesadelos. A tolerância é associada a aumento de efeitos indesejáveis (trismo, náusea, mialgia, sudorese, taquicardia, fadiga, insônia) e diminuição dos efeitos "desejados". Transtornos psiquiátricos e impacto cognitivo como limitações de memória, paranoia, depressão e ataques de pânico são referidos.

Apesar de ser possível a dependência por uso de anfetaminas, os usuários não recebem, em geral, atendimento devido. Não há abordagens específicas e baseadas em evidências para esses pacientes. A motivação para busca de auxílio melhora o prognóstico dos pacientes.

Inúmeras são as apresentações clínicas na intoxicação e a gravidade se relaciona à dificuldade de controle dos quadros de instabilidade hemodinâmica. São esperadas alterações:

- cardiovasculares: arritmias, colapso cardiovascular, dissecção de aorta, Infarto Aagudo do Miocárdio, hipertensão, hipotensão, taquicardia;
- gastrenterológicas: náuseas, vômitos e diarreia, hepatotoxicidade;
- geniturinárias: insuficiência renal aguda, mioglobinúria;
- metabólicas e hematológicas: acidose metabólica (láctica), hipercalemia, desidratação, coagulopatia (CIVD), rabdomiólise, hiponatremia, trombocitopenia e SIADH;
- neuropsicologicas e musculares: acinesia, agitação, alucinações anorexia, ansiedade, comportamento antissocial, convulsões, coma, delírio, diaforese, edema cerebral, espasmos musculares, euforia, excitação, instabilidade emocional, hiper-reflexia, hipertermia, midríase, mioclonia, nistagmo, opistótono, paranoia, piloereção, rigidez e tremores.

Há relato de uso de anfetaminas cronicamente em baixas doses (20-40 mg/dia) por indivíduos com desejo de melhora de desempenho profissional e pessoal, sendo tal uso socialmente imperceptível. Contudo, são notórias a fadiga excessiva e a falta de crítica em relação à sua situação, pela exposição a esforços intensos. Durante a tentativa de descontinuidade de uso, a depressão e letargia surgem. O suicídio pode ocorrer tanto pela impulsividade com o uso quanto na depressão nos períodos de exaustão. Sintomas psicóticos com sintomas de primeira ordem podem acontecer em qualquer modo de uso, geralmente são usuários crônicos, que utilizam anfetaminas em grande quantidade. As principais características são delírios persecutórios e autorreferentes, além de alucinações auditivas e visuais. O tratamento pode ser feito com neurolépticos ou benzodiazepínicos.

- respiratórias: taquipneia, edema agudo de pulmão não cardiogênico e SARA.

Assim, pode ser necessária, conforme o quadro clínico apresentado, a avaliação de exames complementares, entre estes: eletrólitos (sódio, potássio), CPK/ CK-MB/ troponina, gasometria arterial, função renal, função hepática, glicemia, coagulação (TAP, TTPa, plaquetas), urina rotina, ECG e TC de crânio.

Pode-se coletar amostra de urina para a confirmação da utilização de MDMA. Essa substância pode ser detectada na urina entre 24 e 72 ho-

ras, pela triagem toxicológica habitual de drogas de abuso (metanfetamina) e análise confirmatória em HPLC/ MS.

O tratamento de todos os pacientes deve manter a via aérea pérvia, respiração e ventilação adequadas, garantir adequado funcionamento do aparelho cardiovascular e sistema nervoso central (ABCD). A descontaminação deverá seguir os critérios já discutidos no capítulo sobre o tema. Em uso exclusivo de anfetaminas, orienta-se administrar ao paciente, segundo o *Up to date* acessado em 2011, dose única de carvão ativado caso a ingestão seja há menos de uma hora do atendimento.

O controle da agitação e da ansiedade pode ser realizado pela administração de diazepam ou outro benzodiazepínico disponível. Evita-se o uso de butirofenonas e fenotiazinas (mesmo ambas sendo capazes de antagonizar os efeitos farmacológicos das anfetaminas). Os simpaticomiméticos podem reduzir a eficácia dessas medicações. Não há descrição de mecanismo exato, mas poderia estar relacionado a efeitos opostos na atividade dopaminérgica. Os estimulantes centrais poderiam potencializar a arritmogenicidade das fenotiazinas.

A taquicardia e a hipertensão podem responder ao uso de benzodiazepinas. Em casos não responsivos de hipertensão refratária, prescreve-se nitroprussiato de sódio (sendo o labetalol controverso, evitando-se seu uso). Na persistência de taquicardia importante, segue-se protocolo ACLS. Evita-se uso de beta-bloqueadores. Insuficiência coronariana deve ser abordada conforme protocolo específico, incluindo benzodiazepínicos, ácido acetilsalicílico e nitroglicerina, salvo contraindicações. Em casos de síndrome serotoninérgica, deve-se considerar o ciproheptadine.

A encefalopatia nessas intoxicações relaciona-se à intoxicação hídrica e à hiponatremia. Ingestão copiosa de água na intoxicação por MDMA é marcante, pode se associar à secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ADH), mediada pela ação serotoninérgica. Nas festas, o estresse agudo e o excesso de estímulos visuais e auditivos podem contribuir para secreção do ADH.

Estudo correlacionando o consumo de *ecstasy* e a secreção inapropriada do ADH, em 2006, comparou usuários de *ecstasy* (considerados *clubbers*) com não usuários, demonstrando aumento na secreção de ADH e ocitocina nos usuários. A média da concentração de ADH aumentou no grupo MDMA (1.28 ± 0.29 para 1.43 ± 0.41 pmol/L), mas diminuiu nos outros participantes (1.23 ± 0.42 para 1.16 ± 0.0.34 pmol/L).

A semiologia sugestiva de encefalopatia hiponatrêmica inclui alucinações, astenia, cefaleia, confusão mental, rebaixamento do nível consciência, coma, convulsões, náuseas e vômitos.

É mandatória a avaliação do ionograma na suspeita de intoxicação por anfetaminas e seu acompanhamento. Encefalopatia hiponatremica cursa geralmente com a associação de dosagem de sódio sérico (usualmente < 120 mEq/l) e tomografia computadorizada revelando edema cerebral.

O tratamento da intoxicação hídrica consiste em restrição de água livre (água, soro glicosado), correção adequada de níveis séricos de sódio baixos, associado ao suporte ao quadro clínico crítico (sinais de edema cerebral, coma, convulsões). Sugere-se o início de infusão de NaCl a 3% a velocidade de 1 a 2 mEq/kg/hora, sendo que a reposição não deve ultrapassar 12 mEq/L nas primeiras 24 horas (pelo risco de síndrome da desmielinização osmótica). O uso de diurético de alça (furosemida) pode-se fazer necessário acompanhando o suporte clínico avançado.

A hipertermia é também característica de gravidade dessas intoxicações. São descritas temperaturas acima de 43°C como complicação importante na intoxicação anfetamínica. A hipertermia geralmente induz a rabdomiólise, mioglobinúria, insuficiência renal aguda, dano hepático e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Condições de uso favorecem a hipertermia e parece ser dose-dependente.

No Reino Unido há registro de óbito de 15 pessoas/ano decorrente da ingestão de MDMA e a maioria dessas mortes é atribuída a consequências da hipertermia. Estudo com título *"Thermoregulatory effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans"* descreve casos clínicos de pacientes atendidos devido às elevações de temperatura. Sugere-se a correlação entre a hipertermia, o aumento na taxa metabólica (50 a 100%) e a diminuição da sudorese. Autores descrevem o caso de um jovem masculino, 19 anos, que sobreviveu à hipertermia devido à ingestão de MDMA (três comprimidos). Desenvolveu convulsões, acidose metabólica e falência respiratória. Foi manejado com assistência ventilatória, hidratação,

diazepam, medidas de resfriamento corporal e administração precoce de dantrolene.

O tratamento sintomático e suportivo em tal situação pode se fazer necessário com o uso de benzodiazepínicos. A minimização de esforço físico e agitação e viabilização da perda de calor são questionáveis, mas utilizadas (retirada de roupas, banho de esponja, banhos de imersão e controle de temperatura do ambiente). Hidratação venosa com cristaloide adequado é mandatória, obviamente em conformidade com correções hidroeletrolíticas adequadas. Dantrolene pode ser utilizado nos pacientes que não respondem aos benzodiazepínicos e às medidas físicas, questionáveis, de resfriamento corporal. Dose total relatada de uso do dantrolene é de 1-10 mg/kg.

FLUNITRAZEPAM (ROHYPNOL®, ROHYDORM®)

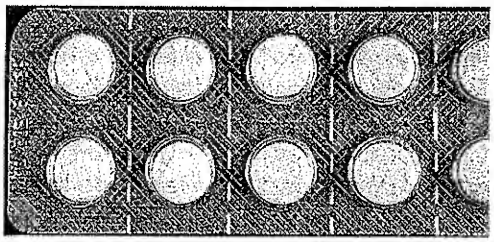


Figura 23.5 Cartela de flunitrazepam.

O rohypnol, depressor do SNC, como os demais benzodiazepínicos, popularizou-se nos EUA, na década de 90, a despeito de sua importação ser proibida e não ser aprovado seu uso. Quimicamente é similar a drogas hipnóticas sedativas circulantes no país, como o Valium®.

Age nos receptores de GABA-A, podendo produzir amnésia anterógrada.

Tipicamente usado via oral, por se apresentar em pílula, mas há registros de inalação do fármaco moído. Semelhante ao GHB, é inodoro, insípido, podendo ser misturado a bebidas com fins ilícitos, com ação sedativa e potencial de abuso equivalente.

O tratamento de intoxicações agudas e crônicas por flunitrazepan segue as diretrizes para os benzodiazepínicos. Pode ser necessário programa de desintoxicação de três a cinco dias, considerando monitoramento intensivo e tratamento dos sintomas que surgirem, visto que a abstinência aos benzodiazepínicos pode incorrer em óbito. Duração mais longa que a referida pode ocorrer, caso haja complicações no atendimento inicial ou comorbidades associadas.

KETAMINA (CETAMINA)

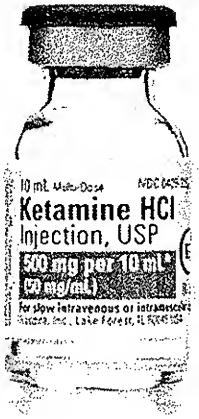


Figura 23.6 Frasco de anestésico cetamina.

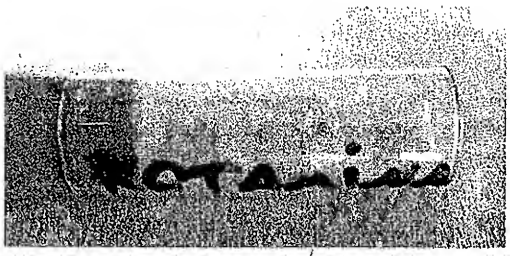


Figura 23.7 Cloridrato de cetamina liofilizada (pó branco).

A cetamina é um anestésico dissociativo de uso comum em veterinária, geralmente usada via intramuscular ou inalatória.

A cetamina, 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)-cicloexanona, produzida por Stevens no ano de 1963, foi testada dois anos depois em humanos, por Corssen e Domino. As apresentações mais comuns são o Ketalar®, Clortamina® e Ketamin S®.

Pertence à classe das fenciclidinas, é lipossolúvel e seu peso molecular é de 238 daltons, com pKa de 7,5. Tanto sua forma racêmica quanto o isômero levógiro (S+cetamina) são usados na

clínica, sendo este último três a quatro vezes mais potente que o dextrógiro (R- cetamina) para alívio da dor e em doses equianalgésicas produz menos alterações psíquicas e agitação que as formas racêmica e dextrorrotatória. A S(+) cetamina é duas vezes mais potente que a forma racêmica para prevenir a sensibilização central da medula espinhal.

A biodisponibilidade desse agente é de 93%, meia-vida plasmática de 186 minutos.

Altamente lipossolúvel, apresenta grande volume de distribuição, aproximadamente 3 L/kg. O metabolismo é feito pelas enzimas microssomais hepáticas. Esses produtos são conjugados a derivados glicuronídeos hidrossolúveis e excretados na urina.

Sua depuração plasmática também é relativamente elevada, correspondendo à meia-vida de eliminação curta de duas a três horas.

Apesar de poder ser administrada através de diversas vias (venosa, muscular, oral, retal e nasal), na prática clínica as vias venosa e muscular são as mais usadas, porque a concentração plasmática terapêutica é alcançada mais rapidamente.

Após a administração venosa de cetamina, o efeito máximo acontece em 30 a 60 segundos e a meia-vida de distribuição é relativamente curta (11 a 16 minutos).

A cetamina é rapidamente absorvida após injeção por via muscular, com meia-vida de absorção de dois a 17 minutos.

A cetamina age sobre uma variedade de receptores, incluindo nicotínicos, muscarínicos, opioides μ, κ, δ e altera os canais de sódio do sistema nervoso central e periférico, os canais monoaminérgicos e os de cálcio voltagem-dependentes. A cetamina também bloqueia de maneira não competitiva os receptores NMDA, sendo que quanto mais baixa sua dose, maior sua afinidade por esses receptores. A S(+) cetamina tem mais afinidade pelos receptores NMDA que a forma racêmica, além de ser duas vezes mais potente que esta em prevenir a sensibilização central da medula espinhal.

Em relação ao sistema cardiovascular, a cetamina provoca aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e do débito cardíaco. A dose equipotente de S(+) cetamina, apesar de ser mais baixa que a da mistura racêmica, causa alteração hemodinâmica semelhante.

Observa-se efeito mínimo sobre o sistema respiratório e raramente encontra-se apneia após doses anestésicas de cetamina (2 mg/kg por via venosa). Esse medicamento produz efeito dissociativo e os pacientes parecem estar em estado cataléptico, permanecendo com os olhos abertos e mantendo muitos reflexos, apesar de não serem seguramente protetores.

A amnésia promovida pela cetamina é menos pronunciada que pelos benzodiazepínicos. Após sua administração, as pupilas dilatam-se moderadamente e há nistagmo. Lacrimejamento e salivação são comuns.

A cetamina aumenta o metabolismo e o fluxo sanguíneo cerebrais e a pressão intracraniana. Produz efeitos psicológicos indesejáveis, principalmente no período pós-operatório, denominados de reações emergenciais. Os mais comuns são: pesadelos, experiências extracorpóreas (sensação de flutuar fora do corpo) e ilusões. A incidência desses efeitos varia de 5% a mais de 30% após doses usadas para indução anestésica. Entre os fatores associados a essas alterações, estão a idade e o sexo. As pessoas com história de doença psiquiátrica manifestam alterações com mais frequência. A administração de grandes doses de cetamina (> 2 mg/kg) por via venosa e de maneira rápida (> 40 mg/min) causa mais efeitos psicomiméticos.

A cetamina tem importante papel na prática anestesiológica, por suas propriedades broncodilatadora e simpaticomimética. Atualmente, os efeitos psíquicos provocados por ela ainda se constituem em grande empecilho ao seu uso clínico abrangente.

Possui efeito depressor miocárdico, quando há depleção dos estoques de catecolaminas em pacientes com hipovolemia. Quando a resistência vascular pulmonar é elevada, a cetamina pode agravar essa situação. A cetamina preserva a frequência cardíaca e a pressão atrial direita a partir de seus efeitos sobre o sistema nervoso simpático.

Nas crianças as reações psicomiméticas possuem menos intensidade e frequência que nos adultos.

As doses recomendadas para indução anestésica são de 0,5 a 2 mg/kg, em *bolus* e 30 a 90 µg/kg/min, para manutenção. Por via muscular, é usada dose de 4 a 6 mg/kg. A administração de 3 a 10 mg/kg de cetamina por via oral produz efeito sedativo em 20 a 45 minutos.

O tratamento na intoxicação aguda é sintomático e suportivo.

LSD (DIETILAMIDA DO ÁCIDO LISÉGICO)

A dietilamida do ácido liségico (LSD-25) foi sintetizada pelo químico suíço Albert Hofman, em 1938, a partir de extratos do *ergot* de um fungo do centeio (*Claviceps purpurea*). O cientista buscava em sua pesquisa derivados da ergolina que impedissem o sangramento excessivo após o parto. Entretanto, seus efeitos só foram conhecidos pelo cientista cinco anos mais tarde, após absorção cutânea acidental.

O LSD foi comercializado e utilizado na década de 1950 por reduzido número de psiquiatras na psicoterapia com intuito de liberar as memórias reprimidas dos pacientes. Em 1960 tornou-se uma droga recreativa, passando a ser proibida a partir de 1967. Com isso o seu uso diminuiu bastante nas décadas de 1970 e 1980, porém ressurgiu com as festas de música eletrônica (*raves*).

Popularmente também conhecido como ácido, doce, cones, microponto, gota, fiote, quadrado, papel, macrobiótico, *kblos*, porongos, bíke, filete, selo, *trips*, *allone*, passaporte, audiovisual, farpa, berma quadrada ou quadriculada, além de codenomes dos desenhos impressos nos selos (Figuras 23.8 e 23.9).

FARMACOLOGIA

Normalmente vendido embebido em papel (figurinhas ou selos), pode ser encontrado em forma de pó, comprimido, cápsulas, cubos de açúcar, micropontos, quadrados de gelatina em pó ou líquidos. É solúvel em água, incolor, insípido e inodoro.

Utilizado mais frequentemente pela via oral ou sublingual, é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal, ligando-se às proteínas plasmáticas (90%), com início da ação após 30 a 90 minutos da ingestão. O pico da ação é três a cinco horas após a ingestão e a ação pode durar oito a 12 horas.

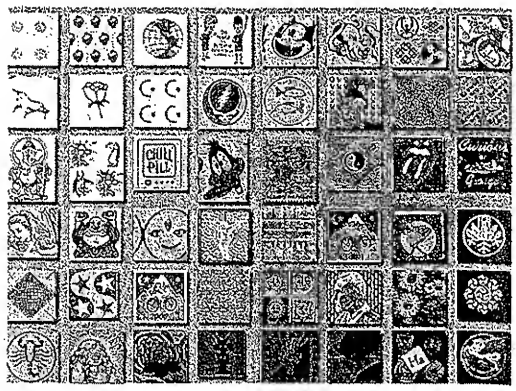


Figura 23.8 "Selos" contendo LSD.

Figura 23.9 Cartela picotada de LSD.

O LSD sofre metabolismo hepático, sendo transformado em metabólitos inativos. Apenas pequena fração é excretada inalterada na urina. Em curto prazo (três dias), o usuário pode desenvolver tolerância com doses diárias, mas se resolve rapidamente se o uso for interrompido por dois dias.

O mecanismo exato das alucinações ainda é desconhecido, mas sabe-se que o princípio ativo do LSD age nos receptores de serotonina (5-HTA2) e dopamina expressos no córtex, levando à hiperestimulação serotoninérgica e dopaminérgica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na primeira hora da ingestão predominam os efeitos simpaticomiméticos, que precedem as alte-

rações de percepção. Os mais frequentes são midríase, taquicardia, hipertensão, taquipneia, hipertermia, tensão, tontura, tremor, rubor e diaforese.

Os efeitos desejados descritos são percepção mais aguçada dos estímulos sensoriais, senso distorcido do tempo, sensação de bem-estar, euforia, despersonalização, desrealização e perda da imagem corporal. Uma sensação típica descrita é a sinestesia, em que o paciente descreve "ouvir" cores e "ver" sons.

Entre os efeitos indesejados, estão o medo, reações de pânico, disforia, imagens assustadoras, pavor intenso e psicose. A hipertermia pode ocorrer e geralmente está associada à agitação psicomotora. A síndrome serotoninérgica e a estimulação central raramente são causa da hipertermia.

Nos episódios de abuso apenas do LSD, minoria de pacientes se apresenta com sinais vitais alterados e praticamente todos se mantêm conscientes todo o tempo. Os *flashbacks* e as reações de pânico podem ser vistos anos após a exposição e de forma imprevisível. O *flashback* é a recorrência dos sintomas meses ou anos após a última utilização da droga por uma pessoa, geralmente descrita como sensação agradável que tende a diminuir de frequência e intensidade ao longo dos anos.

SÍNDROME SEROTONINÉRGICA

Os alucinógenos aumentam a atividade da serotonina e podem interagir com outras substâncias serotoninérgicas, como os inibidores de recaptação seletiva da serotonina, meperidina, IMAO, lítio e triptofano. A síndrome que pode ser potencialmente fatal é caracterizada por alterações do estado mental, alterações neuromusculares e hiperatividade autonômica. Clinicamente manifesta-se com agitação, inquietação, rigidez muscular, hipertermia, hiper-reflexia, tremores, sudorese. As complicações graves incluem o coma, rabdomiólise, insuficiência renal aguda, convulsões e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

LABORATÓRIO

Pode ser mensurado no plasma e na urina, mas a dosagem não é clinicamente útil e não está disponível na maioria dos testes de drogas disponíveis.

Importante monitorar as alterações hidroeletrolíticas, a CK e a função renal naqueles pacientes agitados e/ou que apresentaram hipertermia ou rabdomiólise.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico, na maioria dos casos, é realizado durante a anamnese, pois o paciente geralmente é admitido tendo sido orientado em um serviço de urgência. Diante de coma ou alterações de consciência, devem-se pesquisar outras causas de intoxicação, associação com outras drogas, traumas, hipóxia ou hipoglicemias.

A descontaminação gástrica não é útil, o LSD é rapidamente absorvido pelo TGI. Somente nos casos de ingestão maciça o carvão ativado pode ser recomendado após a descontaminação gástrica com lavagem gástrica, desde que administrado pouco tempo após a ingestão e com o paciente alerta.

O tratamento suportivo é eficaz na maioria dos casos. Devem-se colocar os pacientes em ambiente tranquilo e pouco iluminado, monitorando com mais frequência os sinais vitais dos admitidos com hipertensão, taquicardia e agitação. Nestes, o acesso venoso deve ser garantido para hidratação, correção dos distúrbios hidroeletrolíticos ou administração de medicamentos.

O tratamento de primeira linha para a agitação são os benzodiazepínicos, que devem ser administrados preferencialmente pela via intravenosa, pela facilidade de titulação. O midazolam é boa opção, pelo seu rápido início de ação e meia-vida curta, podendo ser administrado 1 a 2 mg a cada cinco minutos, até melhora da agitação. Outras opções seriam o diazepam 2-5 mg ou lorazepam 1-2 mg. Nos pacientes em que a via venosa não foi estabelecida, devido à agitação, pode-se administrar o midazolam intramuscular 2-5 mg.

O tratamento adjuvante com neurolépticos pode ser usado nos pacientes com sintomas psicóticos (alucinações auditivas ou visuais, delírios persecutórios) que não apresentaram melhora apesar da sedação adequada com benzodiazepínicos.

A alta deve ser dada após o término dos efeitos da droga e naqueles que tiveram alterações bioquímicas importantes, após a correção das alterações.

MACONHA

Embora muitas vezes defendido como inócuo e menos prejudicial que o cigarro comum, o uso de maconha não se legitima, sendo deletério a vários sistemas do organismo humano, causando distúrbios importantes, inclusive alucinações. Pode-se salientar o fato de o consumo da maconha poder ser cancerígeno, causar semelhantes danos pulmonares como o tabaco. A utilidade do THC, sugerida em certos estudos destinada ao tratamento e à paliação sintomática em certas enfermidades e circunstâncias, é para reforçar o discurso de sua "inocência".

A maconha ou "marijuana" é uma planta de nome científico, *Cannabis*, conhecida como cânhamo, erva, diamba, *grass*, verdinha, fumo. O termo maconha é brasileiro, sendo, segundo relatos, um anagrama da palavra cânhamo. O Paraguai é o maior produtor de maconha da América do Sul e é responsável por 80% da droga consumida no Brasil. Existem várias espécies de *Cannabis*, tradicionalmente divididas no grupo das fibras, que são aquelas com baixo teor de canabinoides, e o grupo das drogas, com significativa maior concentração. O grupo das fibras, com concentração de canabinoides de apenas décimos de porcentagem, foi durante muitos anos utilizado em indústrias, principalmente têxteis. O grupo utilizado como drogas com mais alto teor de canabinoides pode ter concentrações de até 5% ou mais, podendo variar de acordo com a espécie e outras condições como o solo ou seleção a partir de separação das plantas femininas e cultivo especial como hidroponia. A espécie geralmente cultivada na América do Sul é a *Cannabis sativa* (Figuras 23.10 e 23.11).

É uma das drogas psicoativas ilícitas mais consumidas no mundo. Hoje se verifica o aumento progressivo, aparentemente muito maior que o de maconha, de usuários de cocaína e/ou seus subprodutos como o *crack* e o *oxy*, devido ao seu custo mais reduzido. A própria cocaína é fartamente encontrada hoje, mais barata, pelo fato de ser adulterada com substâncias como bicarbonato de sódio, cetamina, talco, etc. O aspecto arrasador do malefício faz com que esses derivados da cocaína sejam mais notados que a maconha, devido ao impacto social e efeito deletério para a saúde, exigindo inúmeras ações públicas de saúde e atendimentos de urgência, com significativo número de óbitos. É importante, ainda, relacionar o efeito e potencial de dependência da droga e o aumento do risco de envolvimento dos usuários em acidentes e delitos. Entretanto, o número de usuários da maconha é menos notificado e raramente gera necessidade de intervenção médica do ponto de vista das ações tóxicas agudas no organismo. As folhas e flores da planta são usualmente fumadas em cigarros ou cachimbos. É uma das mais antigas plantas cultivadas pelo homem de que se tem notícia. Foi proibida no início do século XX, sendo atualmente muito polêmica a sua liberação; alguns países a liberam de forma controlada.

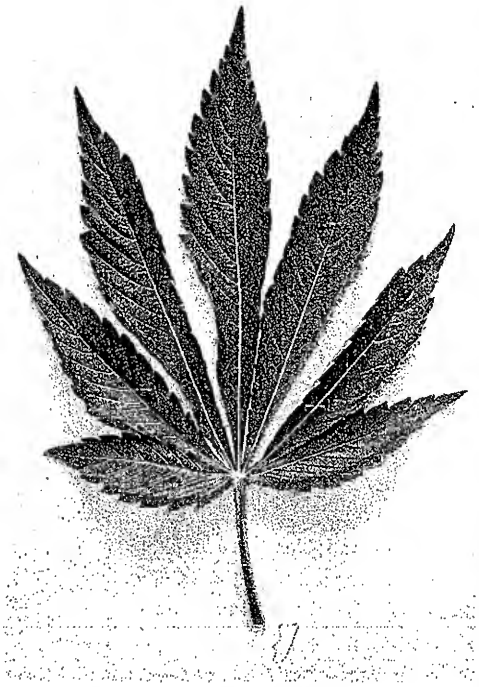


Figura 23.10 Folha de *Cannabis sativa* L.

Compostos derivados da maconha já foram experimentados terapeuticamente para vários fins e tiveram comprovação de sua eficácia, como no tratamento de glaucoma, como antiemético potente, broncodilatador, anticonvulsivante, analgésico, no tratamento da espasticidade e ataxia da esclerose múltipla e como estimulador de apetite em portadores de câncer e aids. Entretanto, para a maioria desses efeitos existem drogas mais seguras e eficazes, sem os efeitos psicotrópicos in-

desejáveis do THC. De qualquer modo, mesmo para todos esses objetivos medicinais, a maconha continua sem permissão de uso em nosso país.

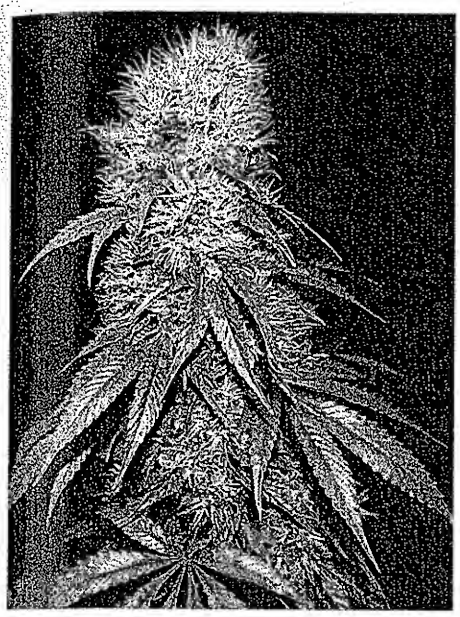


Figura 23.11 *Cannabis sativa* apresentando inflorescência

Figura 23.12 Sementes de *Cannabis*

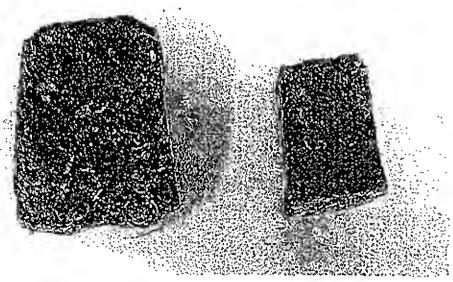


Figura 23.13 "Tijolos" de maconha prensada.

Seus efeitos dependem da qualidade da inflorescência da planta, dose utilizada, do indivíduo que a usa e da pureza (pode estar adulterada por outras plantas, estrume de gado ou tabaco tradicional). Em pequenas doses produz efeitos semelhantes aos do álcool, alterações dos níveis pressóricos, sonolência, aumento de apetite, lentidão dos reflexos, distorção visual.

Existem aproximadamente 400 substâncias naturais na *C. sativa*. Dezenas delas (cerca de 60) são canabinoides com ações psicoativas. Os princípios ativos principais são o delta-9-tetra-hidrocanabinol (Δ^9-THC), que é o mais importante, o canabidiol e o canabinol.

Muitas outras substâncias podem ser encontradas no cigarro de *Cannabis sativa*, assim como no cigarro comum. Entre eles citam-se, por exemplo, monóxido de carbono, alcaloides, esteroides, aldeídos, compostos aromáticos como tolueno, acetaldeído, acroleína, tolueno, nitrosamina, fenol, cresol e naftaleno. Essas substâncias podem provocar efeitos danosos ao organismo. Pode ser até mais carcinogênica que o tabaco, principalmente pelos derivados do benzeno.

- **apresentações:** a maconha pode ser encontrada em diferentes formas de preparação, com nomes distintos. As principais formas são:

1. o cigarro, também chamado de baseado, liamba, fininho, maconha, marijuana, *bang*, é preparado por todas as partes do vegetal seco (concentrações em torno de 5%). O processo é semelhante ao preparo do tabaco. Geralmente as preparações são realizadas com diversos tipos de papel. Pode estar adulterado com outros vegetais, estrume de gado, fumo comum e até adicionados de *crack*, para induzir a dependência dos usuários (Figura 23.14).

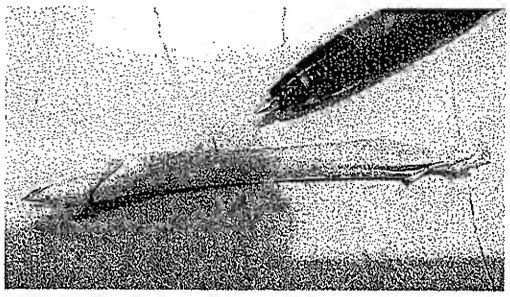


Figura 23.14 Cigarro de maconha.

2. o haxixe, *hash*, que é preparado com as inflorescências, transformando-as em forma de uma massa que contém altas concentrações de Δ^9-THC (em torno de 15%) e comercializada em pequenas bolinhas. Geralmente fumado em cachimbo, cigarros ou queimados diretamente e inalados e, mesmo, até ingeridos, forma não muito utilizada por demorar mais a fazer efeito (Figuras 23.15, 23.16 e 23.17).

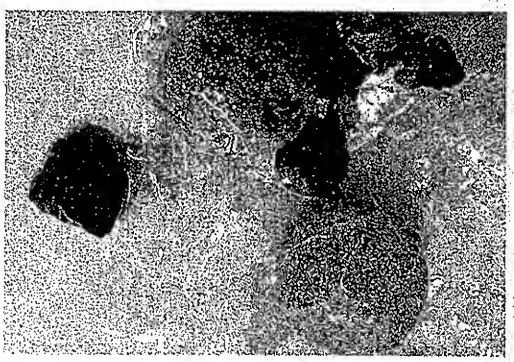


Figura 23.15 Pedras e bolas de haxixe.

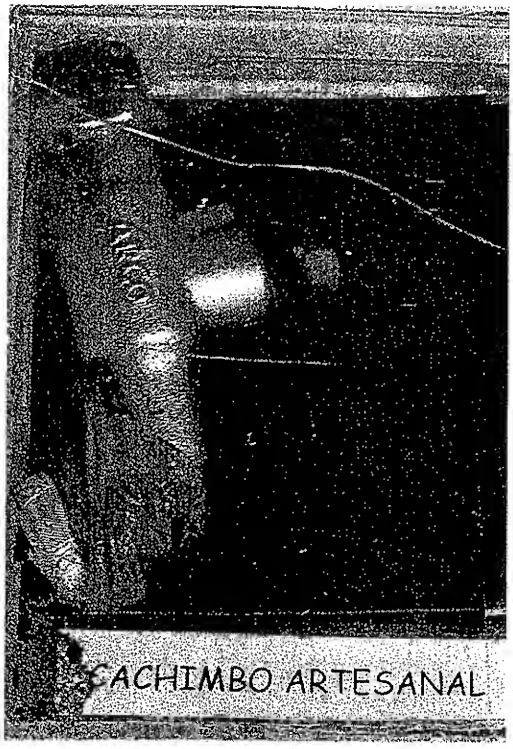


Figura 23.16 Cachimbo artesanal utilizado para fumar drogas.

Figura 23.17 Cachimbo artesanal utilizado para fumar drogas.

3. o óleo de haxixe tem cor escura, cheiro forte, com concentrações mais elevadas, podendo ser superior a 40% de Δ^9-THC. Trata-se de um método que utiliza solvente e extrações, como em um laboratório químico.

4. a supermaconha, também conhecida por *skunk*, é preparada de plantas cultivadas com técnicas especiais, como seleção de grãos e hidroponia.

5. a sinsemilla é uma apresentação que utiliza a *Cannabis* com uma forma de cultivo que seleciona as plantas femininas, que contém alto teor de Δ^9-THC.

FARMACOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Será utilizado, nas referências ao princípio ativo, o Δ^9-THC, por ser a principal substância de efeitos psicóticas da maconha.

As principais vias de administração são a inalatória e gastrintestinal (pura ou administrada a alimentos). A via inalatória apresenta o dobro da biodisponibilidade do Δ^9-THC em relação à ingestão, devido ao metabolismo, que é predominantemente hepático. Por essa razão, os efeitos iniciais e pico da maconha fumada surgem em poucos minutos (até 20), enquanto o pico na ingestão ocorre em até três horas. A duração do efeito é de aproximadamente quatro horas. A toxidade é dose-dependente, existindo, porém, interferência devida à frequência, cronicidade de uso, tolerância e variações individuais. Não existe uma dose letal bem definida, mas óbito é pouco provável. A ligação proteica e lipoproteica plasmática é muito elevada. O Δ^9-THC apresenta forte tropismo para os tecidos ricos em gordura, onde se fixam após deixarem o plasma. O tecido nervoso, por apresen-

tar alto índice de gordura, é um alvo, apresentando altos níveis e sofrendo com o tempo importantes efeitos deletérios. O acúmulo dos canabinoides no tecido nervoso provoca aglomeração das células, prejudicando a transmissão dos impulsos nervosos. Promove também alterações na espermogênese, com degeneração de espermatozoides. Lactantes apresentam concentrações no leite materno, pois, assim como no cérebro, a barreira placentária é atravessada. No fígado, o Δ^9-THC ligado é convertido em metabólitos a partir dos mecanismos carboxilação e hidroxilação, podendo resultar em metabólitos ativos ou inativos como o 11-hidroxi-delta-9-THC e o Δ-^{9} carboxy-THC. É eliminado por ordem decrescente pelas fezes e urina e inalterado em quantidade inferior a 1%. Devido ao acúmulo em tecidos ricos em gordura e recirculação, pode ter, principalmente em usuários crônicos, meia-vida de cerca de uma semana.

O mecanismo de ação do Δ^9-THC ainda não está completamente esclarecido, embora existam receptores específicos para os canabinoides, acoplados à proteína G, principalmente no cérebro, com variações individuais. Localizam-se nas membranas, que sofrem alterações nos processos de ligação, ocasionando os efeitos farmacológicos. Os mecanismos responsáveis são a transdução, inibição de adenilatociclase e canais de cálcio. Os receptores cerebrais que se localizam no cerebelo, hipocampo e córtex são responsáveis pelos efeitos principais desejados pelos usuários, que são o bem-estar, sensação de gratificação, relaxamento, analgesia e outros, como alteração da percepção audiovisual e depressão do SNC e periférico. Age sobre os sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos e receptores GABA, presentes em maior quantidade nos gânglios da base, hipocampo, córtex cerebral. Pode haver supressão da liberação de neurotransmissores. A ativação desses receptores pode estimular o apetite e causar vasodilatação, taquicardia e inibição da mobilidade intestinal. O estado de humor prévio à utilização da droga, assim como a índole e o estado de espírito, pode influenciar nos efeitos da droga, podendo ocorrer distúrbios mentais e comportamento agressivo ou passivo. O Δ^9-THC possui sinergismo com depressores do SNC e interação com estimulantes do SNC de forma dependente da dose e frequência da utilização.

QUADRO CLÍNICO

Embora bem toleradas, mesmo as baixas doses já provocam alterações comportamentais no usuário, proporcionais também à tolerância do fumador crônico, que sabe lidar melhor com os efeitos. Os efeitos clínicos podem ser fisiológicos agudos, crônicos e psicológicos, distribuídos em grupos para melhor visualização.

1. **efeitos físicos comuns na intoxicação aguda, proporcional à dose (altas doses ou produto com altas concentrações de Δ^9-THC):**

- boca seca;
- vasodilatação da conjuntiva ocular (olhos vermelhos);
- aumento de apetite, principalmente para doces;
- embriaguez com sensações semelhantes às da intoxicação etílica inicial, com perda do equilíbrio e, da lógica, euforia, desinibição, perda da noção de tempo e distância, diminuição da habilidade física, fraqueza muscular e incoordenação motora;
- sonolência, torpor;
- midríase, diplopia, fotofobia;
- alteração da homeostase;
- efeitos cardiovasculares: hipotensão postural e lipotímia, alterações do ritmo cardíaco, principalmente taquicardia, e complicações agudas em usuários cardiopatas ou muito jovens;
- distúrbios respiratórios: irritação de vias aéreas superiores; bradipneia sem insuficiência respiratória; bronquite.

2. **efeitos físicos comuns na intoxicação crônica:**

- distúrbios broncopulmonares, tosse crônica, doença pulmonar obstrutiva com sinais clínicos de acidose respiratória, enfisema, câncer de orofaringe e pulmão;
- diminuição dos níveis de testosterona e da contagem de espermatozoides, infertilidade, alterações cromossômicas;
- alterações no ciclo menstrual;
- agravamento dos estados psicóticos preexistentes;
- diminuição da capacidade intelectual;
- alterações no sistema imunológico;
- geração de crianças de baixo peso no caso de usuárias grávidas.

Quando utilizada pelas vias inalatórias ou fumada esporadicamente, normalmente não provoca efeitos cardiovasculares e respiratórios

importantes, mesmo em doses um pouco mais altas. Já o uso por via parenteral venoso, geralmente utilizando óleo, com altas concentrações, a consequência pode ser gravíssima, não só pelo princípio ativo, mas por causa também das impurezas e forma inadequada para uso IV, podendo provocar embolia, insuficiência renal e hepática aguda, alterações hematológicas, septicemia e óbito.

3. **efeitos psíquicos (dependem da expectativa do usuário, sua experiência prévia e seu estado psicológico):**
   - relaxamento, diminuição da ansiedade;
   - euforia (estimulação de receptores na região límbica);
   - risos incontroláveis;
   - alucinações, agitação, pânico;
   - prejuízo da memória recente; alterações cognitivas;
   - alteração na percepção distância espaço-tempo; risco de acidentes.
   - aumento subjetivo da percepção sensorial;
   - isolamento social; afastamento escolar;
   - exacerbação de transtornos "neuróticos" e "psicóticos" preexistentes;
   - desmotivação escolar e socioeconômica, depressão;
   - sintomas psicóticos;
   - síndrome de abstinência.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames laboratoriais não devem se limitar à dosagem ou pesquisa de maconha na urina ou no sangue. São importantes anamnese e exame físico cuidadosos, com o objetivo de diagnosticar e prevenir complicações, especialmente em caso de doenças prévias. Eletrocardiograma, radiografia de tórax, prova de função renal e hepática, hemograma e ionograma são exames importantes nos casos de usuários com sintomas característicos de altas doses ou manifestações de acometimento sistêmico.

A determinação laboratorial da maconha pode ser realizada no sangue, em lavados, em drogas para identificação e na urina, que é o material de escolha para a pesquisa, por exigir técnica mais simples e por ser uma via de eliminação da droga. Tem valor apenas qualitativo ou semiquantitativo, pois depende do grau de hidratação e eliminação da urina. Os metabólitos ou frações não metabolizadas são detectados por métodos que utilizam fluorescência da luz polarizada e imunocromatografia – que é um método sensível, rápido, de fácil execução e facilmente disponibilizado nos serviços de atendimento toxicológico. É muito sensível (detecta até por volta de 15 ng/mL), mas, sempre que possível, deve ser confirmado por método cromatográfico, pois a especificidade não é tão grande. O método padrão-ouro, muito utilizado nos órgãos de polícia técnico-científica, principalmente para confirmação, é a cromatografia líquida ou gasosa, com detectores especiais, sendo muito sensíveis e específicos, mas de difícil e dispendioso manejo, encontrando-se apenas em raríssimos serviços de atendimento médico.

O metabólito do principal canabinoide da *Cannabis*, o Δ^9-THC, é rapidamente absorvido e metabolizado, atingindo níveis detectáveis em cerca de uma hora após o uso. Devido à sua acumulação em tecido gorduroso, pode ser detectado em até um mês após o uso, especialmente em usuários crônicos, e até perto de cinco dias em uso isolado.

TRATAMENTO

O usuário de maconha muitas vezes chega ao serviço de urgência com quadro confuso e sintomatologia de outros produtos utilizados concomitantemente, como álcool e outras drogas. Diante desse quadro, mesmo que o relato seja só de uso de maconha, deve ser investigado o uso de outras drogas. Deve-se sempre preocupar também com os *bodystuffers*, que podem ter deglutido embalagens de maconha ou outras drogas com o intuito de esconder da polícia (Figura 23.18). Poderão ocorrer complicações ocasionadas pelo corpo estranho ou pela absorção de altas doses, em caso de rompimento das embalagens. Nesses casos, além dos exames convencionais, pode ser solicitada a radiografia de tórax e, se necessário, tomografia computadorizada.

Figura 23.18 Papelotes eliminados por *body stuffer*.

. intoxicação aguda:

- medidas suportivas e de emergência: geralmente não são necessárias intervenções médicas significativas para tratar a intoxicação por maconha, quando fumada ou inalada.
- descontaminação: apenas na ingestão da droga, em quantidades grandes (não é necessária na ingestão de um cigarro, caso comum em usuários flagrados). Pode ser realizada descontaminação gástrica por indução de vômitos apenas em casos e condições muito bem avaliadas ou condições especiais, como citado, especialmente na ingestão maciça e de produtos com maior concentração de Δ^9-THC. Carvão ativado pode ser utilizado após a descontaminação ou direto em casos mais simples com as técnicas e cuidados citados no primeiro capítulo deste livro.
- sintomáticos: além das medidas de urgência e medicamentos específicos para as complicações como distúrbios cardiorrespiratórios e renais, entre outros, os benzodiazepínicos são muito utilizados no manejo de agitação, agressividade, pavor, medo, ansiedade e alucinações. Deve, entretanto, ser usado com critério e, de preferência, optando pelos produtos de ação mais curta, para não haver sinergismos com o efeito depressor da maconha e dificultar a avaliação clínica.
- antídotos específicos: não existem ainda.
- tranquilizar o paciente e seus acompanhantes explicando os efeitos da droga, tempo de eliminação, toxidade, tempo de ação e necessidade de acompanhamento especial. A permanência do paciente no hospital deve se restringir ao necessário para as abordagens clínicas.

: tratamento da drogadição: não é o escopo do atendimento de casos agudos e exige estrutura organizada para tratamento multiprofissional e prolongado. Entretanto, é missão do atendente orientar e tentar encaminhar o paciente para os serviços especializados, de preferência sem interrupção após a abordagem aguda.

PROGNÓSTICO DA INTOXICAÇÃO POR MACONHA

Exceto quando injetada em forma de extrato ou óleo, que provoca complicações gravíssimas e até óbito, o prognóstico é bom do ponto de vista de danos físicos agudos. O óbito por ação direta da droga é pouco provável. Pode ocorrer em caso de associação com outros produtos ou relacionado a outros tipos de lesões decorrentes de violência, acidentes automobilísticos ou queda. O uso reduzido e esporádico aparentemente não deixa sequelas, mas, como dizia o Professor José Elias Murad em 1980/90, o uso da maconha pode ser "uma viagem sem passagem de volta", pois pode induzir ao vício e ao uso de drogas pesadas, com todas as suas consequências. O tratamento da drogadição é muito difícil e exige acompanhamento especial; na maioria das vezes há necessidade de internação em clínicas especializadas.

NOVAS DROGAS DE ABUSO

Drogas de abuso, fora das convencionais, tem sido encontradas nas análises dos laboratórios forenses. Elas tem sido utilizadas como alucinógenos, narcóticos e estimulantes. Há alguns anos, no início do aparecimento do *ecstasy* os laboratórios encontravam apenas o MDMA em suas perícias, quadro diferente de hoje quando diversas outras substâncias podem ser encontradas nos comprimidos, dificultando o aspecto legal e o adequado atendimento médico. Existe um grande número de drogas novas desenhadas, mas por serem mais usuais serão aqui descritas, de forma sucinta, spice, catinonas, MDPV e piperazinas.

- *spice*: é um canabinoide sintético, com características fisiopatológicas semelhantes ao THC natural, porém, de maior poder de ação.
- catinonas e catinas: Cita-se por exemplo a mefediona e a efediona. A forma natural não é recente, sendo derivada da planta *Khata edulis*, originada da África, onde é usada geralmente mascada liberando a catinona, ou em infusões. As formas sintéticas são na verdade similares

à anfepramona (anfetamina) e formas substituídas da catinona como pirrolidinofenonas (MDPV E DVP). Tem efeito semelhante às anfetaminas, sendo simpaticomiméticas e alucinógenas, além de serem também inibidores de recaptação de serotonina.

- piperazinas: BZP (benzilpiperazina) e fenil piperazinas. São piperazinas com várias formas substituídas com grupamentos fenil e benzil. Apresentam propriedades de inibição de recaptação de serotonina, catecolaminas e dopamina. Apresenta menor efeito simpaticomimético que as outras anfetaminas e anfetaminas "like". São comercializadas geralmente na forma de comprimidos ou cápsulas.

DIAGNÓSTICO

O quadro clínico provocado pelos efeitos das drogas, conforme relatado acima, associado à história, permite suspeitar de seu uso, da forma como ocorre com as principais drogas de abuso já relatadas anteriormente neste capítulo. O diagnóstico laboratorial destas substâncias ainda exige recursos laboratoriais sofisticados com cromatografias líquidas e gasosas com detectores de espectômetro de massa, dificilmente disponíveis em laboratórios de urgência. Ainda não estão disponíveis testes imunocromatográficos, que permitem realização rápida e sem muita dificuldade técnica.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento das intoxicações por estas drogas é sintomático e suportivo, com especial atenção às complicações decorrentes dos efeitos simpaticomiméticos e alucinógenos. Assim como o tratamento, o prognóstico é semelhante aos cuidados na intoxicação por anfetaminas.

PROGNÓSTICO

Nos últimos anos têm-se estudado formas distintas de auxílio a dependentes de drogas de abuso na tentativa de evitar e manejar tal uso, atrasando recaídas e melhorando a qualidade de vida desses indivíduos. Os princípios para o tratamento de usuários de drogas sugeridos pelo *National Institute of Drugs Abuse* (NIDA) poderia ser uma diretriz, em certos aspectos satisfatórios, para guiar o atendimento a esses pacientes. Entre essas orientações, destacam-se:

- a complexidade envolvendo o doente, que deve ser tratado adequadamente, considerando-se todas as comorbidades, alterações e carências, respaldado por equipe multiprofissional, educação continuada em promoção da saúde, orientações sobre comportamentos de risco para a saúde e prevenção secundária e terciária;
- necessidade de individualização do tratamento, real e pronta disponibilidade de tratamento e acompanhamento, adequação temporal. Conforme os estudos demonstram, períodos inferiores a três meses de acompanhamento tendem a ser ineficazes na redução significativa e cessação do consumo;
- adaptação constante dos instrumentos de auxílio, de acordo com necessidades individuais;
- aconselhamento individual e grupos de apoio, associando terapias cognitivo- comportamentais, são os mais utilizados, com variedade de focos motivacionais como redução de dano, comportamentos de evitação do consumo, substituição de atividades que antes envolviam o consumo por outras reconfortantes e prazerosas, estímulo à resolução de problemas e metas, reflexão crítica e valorização da vida;
- tratamento medicamentoso, quando necessário, associado às demais terapias propostas. Como exemplo, metadona e buprenorfina no auxílio a usuários crônicos de heroína. Uso de nicotina não inalatória e outros fármacos – adesivos, gomas de mascar, bupropiona, como auxílio terapêutico no controle do tabagismo;
- acesso a "programas de desintoxicação" pode ser apenas um passo que, isoladamente, não garante a abstinência. A despeito de ser fundamental o conhecimento do manejo desses pacientes em intoxicações agudas, é notório não assegurar o atendimento holístico;
- o monitoramento das recaídas é esperado e incentivo à manutenção da abstinência pode colaborar, inclusive com observação destas e mudança de tratamento precoce. Contudo, considera-se controversa a questão de internação compulsória, mesmo sabendo que certos casos selecionados são beneficiados, inicialmente.

REFERÊNCIAS

1. A Política Nacional do Ministério da Saúde para a atenção integral a usuários de álcool e outras drogas. Brasília , 2003. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pns_alcool_drogas.pdf
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Parecer técnico-científico do Grupo Assessor de Estudos sobre Medicamentos Anorexígenos. D.º 21/07/2002. http:www.abeso.org.br/informes/informe.
3. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle – Urgências e Emergências 2012/13. Artes Médicas Ltda ; 2012. Parte I- Cap 3, 26:43.
4. Cantwell B, McBride AJ. Self detoxication by amphetamine dependent patients: a pilot study. Drug Alcohol Depend. 1998 Jan 1;49(2):157-63.
5. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. Amphetamines and designer drugs. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, editors. Ellenhorn's medical toxicology – diagnosis and treatment of human poisoning. Maryland: William & Wilkins; 1997. p. 340-55.
6. Galduróz JC, Noto AR, Carlini EA. IV Levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1o e 2o graus em 10 capitais brasileiras. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID); 1997.
7. Gawin FH, Ellinwood EH, Jr. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. N Engl J Med. 1988 May 5;318(18):1173-82.
8. Hall W, Hando J, Darke S, Ross J. Psychological morbidity and route of administration among amphetamine users in Sydney, Australia. Addiction. 1996 Jan;91(1):81-7.
9. http://www.nida.nih.gov/pdf/infofacts/ClubDrugs10.pdf
10. https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/449/1/230-237FCHS04-15.pdf
11. Jansen KL, Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. J Psychoactive Drugs 33(2):151–158, 2001.
12. Kapur S, Seeman P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2)receptors-implications for models of schizophrenia. Mol Psychiatry. 2002;7(8):837-44.
13. Laranjeira R, Dunn J, Rassi R, Fernandes M."Êxtase" (3,4 metilenodioximetanfeta mina-MDMA): uma droga velha e um problema novo. Rev APB-APAL 1996; 18:77-81.
14. Lei nº 10.409, art. 12, inciso II, de 11 de janeiro de 2002.
15. de Lima MS, Beria JU, Tomasi E, Mari JJ. Use of amphetamine-like appetite suppressants: a cross-sectional survey in Southern Brazil. Subst Use Misuse. 1998 Jun;33(8):1711-9.
16. Lisita, HG. Toxicomania na psicose: os usos que o psicótico faz das drogas. Belo Horizonte 2010. Dissertação apresentada no curso de pós- graduação em Psicologia, Estudo psicanalíticos da Faculdade de Filosofia e Ciencias Humanas da Universidade Federal de Minas Gerais à obtenção do título do Mestre.
17. Madras BK. Office of National Drug Control Policy: a scientist in drug policy in Washington, DC. Ann N Y Acad Sci. 2010 Feb;1187:370-402.
18. Maxwell JC, Spence RT. Profiles of club drug users in treatment. Subst Use Misuse. 2005;40(9-10):1409-26.
19. Mallick A, Bodenham AR. MDMA induced hyperthermia: a survivor with an initial body temperature of 42.9 degrees C. J Accid Emerg Med. 1997 Sep;14(5):336-8.
20. Monografia do medicamento Xyrem http://www.jazzpharma.com/content/xpi_2011.pdf.
21. Maurer HH. Chemistry, Pharmacology, and Metabolism of Emerging Drugs of Abuse(review). Ther Drug Mon 2010;32:544-9
22. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Drinking in the United States: main finds from the 1992 National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (NLAES). Bathesda: NIH, 1998. http://www.niaaa.nih.gov/publications/Nlaesdrm.pdf.
23. Novais ACM, Lopes CLR, Reis NRS *et al.* Prevalence of hepatitis C virus infection and associated factors among male illicit drug users in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 104(6): 892-896, September 2009.
24. Oliveira CMB, Rioko K, SakataRK, IssyAM, GarciaJBS, Revista Brasileira de Anestesiologia. Vol. 54, N° 5, Setembro – Outubro, 2004 .
25. Oliveira LG, Nappo SA. Characterization of the crack cocaine culture in the city of São Paulo: a controlled pattern of use. Rev Saúde Pública 2008;4.
26. Passagli M, Marinho PA; Drogas modificadoras do sistema nervoso central. In: Passagli M, Toxicologia Forense, Campinas, Millenium Ed, pp. 155-183,2007.
27. Ponce JC, Muñoz DR, Andreuccetti G, de Carvalho DG, Leyton V. Alcohol-related traffic accidents with fatal outcomes in the city of Sao Paulo. Accid Anal Prev. 2011 May;43(3):782-7. Epub 2010 Nov 20.

28. Portaria nº 1.028, de 1º de julho de 2005.

29. Santana RAL, Bochner R, Guimarães MCS. Sistema nacional de informações tóxico-farmacológicas: o desafio da padronização dos dados. Ciência & Saúde Coletiva, 16(Supl. 1):1191-1200, 2011.

30. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. Am J Health Syst Pharm. 2002 Jun 1;59(11):1067-76.

31. Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P. Treatment for amphetamine withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2001(4):CD003021.

32. Tabela de características de drogas de abuso: http://www.drugabuse.gov/DrugPages/DrugsofAbuse.html.

33. United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention (UNODCCP). World drug report 2000. New York: Oxford Press, 2000. Available from: URL: http://www.undcp.org/adhoc world_drug_report_2000/report.html.

34. Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento / Coordenação de Ronaldo Laranjeira *et al.* 2. ed. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo/Associação Médica Brasileira, 2003. 120 p.

35. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, datamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-aspartate. Br J Pharmacol 79(2): 565–575, 1983.

36. White House Drug Policy http://www.whitehousedrugpolicy.gov/streetterms/default.asp.

37. Wilkins JN, Conner BT, Gorelick DA. Management of stimulant, phencyclidine, hallucinogen, marijuana and multiple drug intoxication and withdrawal. In: Graham AW, Schultz TK, editors. Principles of addiction medicine. Chevy Chase: ASAM;1998.

38. World Health Organization (WHO) – Tobacco Free Iniciative. Tobacco control country profiles. Geneva: WHO, 2000. http://www5.who.int/tobacco/page.cfm?sid=57#European.

39. World Health Organization (WHO). Global Status Report on Alcohol. Geneva: WHO, 1999. http://www.who.int/substance_abuse/pubs_alcohol.htm.

40. Xavier, C.A.C. *et al.* Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica / Rev. Psiq. Clín 35 (3); 96-103, 2008.

41. Yui K, Ikemoto S, Goto K. Factors for susceptibility to episode recurrence in spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis. Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun;965:292-304.

Drogas Utilizadas em Doenças Neurodegenerativas

24

Mariana Martins Lessa Machado

Com o envelhecimento da população brasileira nas últimas décadas e o aumento do número absoluto de idosos, observa-se também o aumento na prevalência das doenças crônicas e, entre elas, as neurodegenerativas.

Estima-se que a prevalência de demência aos 60 anos é de 5% e duplica a cada cinco anos, chegando a 30 a 50% nos pacientes com 85 anos ou mais.

Além disso, tem-se prevalência da doença de Parkinson de 100 a 200 casos por 100.000 indivíduos, sendo que no Estudo Brasileiro Bambuí foi encontrada, nos idosos acima de 64 anos, prevalência de parkinsonismo de todos os tipos de 7,2% e da doença de Parkinson 3,3%.

Soma-se a esses números a prevalência de 3 a 5% de depressão no idoso que vive na comunidade, mas que chega a 15-25% nos idosos institucionalizados. Sem contar que a depressão pode ser ainda uma das polipatologias presentes ou um complicador, bem como atingir um familiar desse idoso ou o seu cuidador.

Em função disso, há nos lares brasileiros a disponibilidade crescente, entre outras medicações, de psicofármacos, drogas para tratamento de demência e outras doenças neurodegenerativas.

Essas medicações associadas ao déficit cognitivo, ao estresse do cuidador e uso e armazenamento inadequados criam ambiente propício a erros posológicos, uso incorreto, abuso, intoxicações, suicídios e morte.

DROGAS COM AÇÃO ANTICOLINESTERÁSICA

Trata-se de drogas aprovadas pela FDA para tratamento das demências hipocolinérgicas. Os anticolinesterásicos comercialmente disponíveis no Brasil são rivastigmina (Exelon®), donepezila (Eranz®) e galantamina (Reminyl®). A tacrina foi o primeiro a ser desenvolvido, mas, devido aos seus efeitos colaterais e ao desenvolvimento de drogas mais seguras, não tem sido mais utilizada na prática clínica.

Esses agentes atravessam a barreira hematoencefálica, onde inibem de forma reversível a enzima acetilcolinesterase e impedem a hidrólise da acetilcolina na fenda sináptica.

Exercem sua ação terapêutica, aumentando, assim, a função colinérgica cerebral, produzindo modesta, porém significativa, melhora da função cognitiva, em especial nos pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada, sem, no entanto, retardar a progressão da doença.

São inibidores do tipo carbamato da colinesterase e a sua toxicidade se assemelha à dos outros carbamatos e organofosforados com sintomas muscarínicos (salivação, lacrimejamento, defecação, diurese, miose, broncorreia, bradicardia, hipotensão e convulsões) e nicotínicos (fraqueza muscular, fasciculações e paralisia).

Superdosagem com inibidores da colinesterase pode resultar em crise colinérgica caracterizada por náusea grave, vômitos, salivação, sudorese, bra-

dicardia, hipotensão, depressão respiratória, colapso e convulsões. Existe a possibilidade de aumento da fraqueza muscular, que pode resultar em óbito se os músculos respiratórios forem envolvidos.

Por causa da alta afinidade pela AchE no SNC e reduzida seletividade pela periférica, superdosagens pelo donepezil podem exibir mais sintomas neurológicos, incluindo efeitos extrapiramidais.

A maioria dos casos de superdosagem acidental pela rivastigmina não tem sido associada a algum sinal ou sintoma clínico e quase todos os pacientes envolvidos continuaram o tratamento com Exelon®. Nos casos em que ocorreram sintomas, estes incluíram náuseas, vômito e diarreia. Na maioria desses eventos não foi necessária intervenção terapêutica. A ingestão de 46 mg ocorreu em um caso; após tratamento conservador o paciente recuperou-se completamente em 24 horas.

Na literatura há relato de tentativa de autoextermínio de paciente com 59 anos que ingeriu 288 mg de rivastigmina em associação com 280 mg de citalopram e apresentou quadro clínico de síndrome colinérgica com sonolência, miose, nistagmo, excessiva salivação, secreção bronquial e três períodos de bradicardia (30 bpm) responsiva à atropina.

Os sinais e os sintomas esperados para a superdose significativa da galantamina são semelhantes aos da superdose de outros colinomiméticos. Esses efeitos geralmente envolvem o sistema nervoso central, o sistema nervoso parassimpático e a junção neuromuscular. Além da fraqueza muscular ou das fasciculações musculares, podem ocorrer alguns ou todos os sinais de crise colinérgica: náusea grave, vômito, cólicas gastrintestinais, salivação, lacrimejamento, incontinência urinária e fecal, sudorese, bradicardia, hipotensão, colapso e convulsões. O aumento da fraqueza muscular junto com hipersecreções traqueais e broncoespasmo pode levar ao comprometimento vital das vias aéreas.

Durante o período de pós-comercialização foram descritos casos de *"Torsade de Pointes"*, prolongamento do intervalo QT, bradicardia, taquicardia ventricular e breve perda de consciência associada à ingestão acidental de galantamina. Em um dos casos foi apurada a ingestão de oito comprimidos de 4 mg (total de 32 mg) em um único dia. Dois casos adicionais de ingestão acidental de 32 mg (náusea, vômito, boca seca e dor torácica subesternal) e um de 40 mg (vômito) resultaram em hospitalização breve para observação com recuperação completa.

Um paciente com história de alucinações nos dois anos anteriores, para o qual foi prescrita dose de 24 mg/dia, recebeu erroneamente 24 mg, duas vezes ao dia, por 34 dias e desenvolveu alucinações que exigiram hospitalização. Outro paciente, para o qual foram prescritos 16 mg/dia de solução oral, ingeriu inadvertidamente 160 mg (40 mL), apresentou sudorese, bradicardia e quase síncope uma hora mais tarde e foi hospitalizado. Os sintomas desapareceram em 24 horas.

TRATAMENTO

Como em qualquer caso de superdosagem, medidas gerais de suporte respiratório e da função cardiovascular devem ser adotadas. Os sinais e sintomas do envenenamento por inibidores da colinesterase devem ser monitorados.

Medidas suportivas constituem o aspecto mais importante do tratamento e, quando combinadas com a descontaminação, frequentemente são suficientes para efetuar a recuperação completa do paciente. Intubação endotraqueal para proteção de vias aéreas deve ser realizada precocemente em pacientes intoxicados com depressão do SNC, porque eles apresentam alto risco de aspiração e complicações associadas, particularmente quando procedimentos de descontaminação gástrica precisam ser realizados.

Oximetria de pulso e monitorização ECG devem ser consideradas em exposições significativas, uma vez que superdosagens podem cursar com bradicardia. Em pacientes com sintomas pulmonares, avaliar a necessidade de gasometria arterial e Rx de tórax. Ventilação mecânica e PEEP podem ser também necessárias.

Decréscimo na contratilidade cardíaca, choque, parada cardíaca, fibrilação atrial e bloqueios cardíacos podem ocorrer como resultado de crises colinérgicas e foram observados em superdosagens com donepezil. *"Torsades de points"* foi descrita em associação à galantamina. Em pacientes instáveis hemodinamicamente, cardioversão elétrica deve ser realizada. No tratamento de emergência, magnésio é o agente de primeira linha ou estimulação atrial (atrial *overdrive pacing*). Magnésio é recomendado para prevenção e tratamento de *"Torsades de points"* induzida por drogas, mesmo quando em concentrações

séricas normais. Intervalo QTc acima de 500 milissegundos após potencial superdosagem está correlacionado ao desenvolvimento de "*Torsades de points*". Anormalidades hidroeletrolíticas (hipomagnesia, hipocalemia, hipocalcemia) devem também ser identificadas e corrigidas.

Superdosagem pode resultar em grave perda de fluidos e eletrólitos, devendo ser monitorizados e, se necessário, repostos. Nos casos de hipotensão, reposição volêmica vigorosa e uso de aminas vasoativas podem ser necessários.

Os anticolinérgicos terciários, como a atropina, podem ser eficazes na superdosagem para os colinomiméticos, como antídoto geral. Recomenda-se dose inicial de 2 a 5 mg IV/dose ou 0,03 mg/kg, sendo as doses subsequentes baseadas na resposta clínica e repetidas a cada 3-5 minutos até melhora dos sinais muscarínicos pulmonares. Nos pacientes pediátricos utiliza-se dose inicial de 0,05 mg/kg até 4 mg/dose IM ou IV, repetindo, se necessário. Não é recomendada a escopolamina como antídoto.

Pacientes com broncoespasmo devem receber tratamento com β2-agonista inalatório, como albuterol, em micronebulização.

Convulsões devem ser tratadas com benzodiazepínicos IV e, se não houver resposta ou recorrência, o uso de barbitúricos e/ou propofol deve ser considerado. Avaliar hipóxia, distúrbios hidroeletrolíticos e hipoglicemia, corrigindo-os quando presentes.

A indução de emese é contraindicada, pelo risco de depressão do SNC e convulsões. A lavagem gástrica pode ser considerada em ingestões maciças com risco de morte, o mais breve possível ou até 1 hora após a ingestão. Após esse intervalo, devem ser pensadas formulações de liberação lenta ou na suspeita de concreções e/ou benzoars. Contudo, o potencial benefício da descontaminação GI após 1 hora não pode ser excluído.

Lavagem gástrica envolve risco substancial de aspiração em pacientes com rebaixamento do nível de consciência. Nunca foi demonstrada redução da morbimortalidade em estudos clínicos controlados, com essa intervenção. Porém, pesquisas com voluntários e estudos retrospectivos sugerem que alguns pacientes são beneficiados. O uso rotineiro da lavagem gástrica no manejo dos pacientes intoxicados não é recomendado pela *American Academy of Clinical Toxicology* ou *European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists*.

A descontaminação só deve ser realizada após estabilização inicial do paciente.

O carvão ativado no tratamento pré-hospitalar deve ficar reservado para os pacientes acordados e/ou com proteção adequada de vias aéreas. A dose é de 1 g/kg, 25-100 g em adultos e 0,5-1 g/kg em crianças, sendo mais efetivo quando administrado na primeira hora após a ingestão. Resultados de estudos randomizados e observacionais sugerem que o uso do carvão ativado após a primeira hora não apresenta benefício nesses pacientes.

O uso rotineiro de catárticos associados ao carvão ativado não é recomendado, devido aos seus efeitos adversos e da inexistência de evidências científicas, demonstrando que os mesmos reduzam a absorção dos colinomiméticos, a morbimortalidade ou duração da hospitalização.

Uma vez que a rivastigmina apresenta meia-vida plasmática de cerca de 1 hora e duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de nove horas, recomenda-se que, em casos de superdosagem assintomática, nenhuma dose de Exelon® deva ser administrada pelas próximas 24 horas. Nos casos de superdosagem acompanhada por vômito e náusea grave, o uso de antieméticos deve ser considerado. Tratamento sintomático para outros eventos adversos deve ser realizado, se necessário.

Caso de intoxicação por rivastigmina *patches* (9,5 mg/24-horas) em paciente de 80 anos portadora de doença de Alzheimer, que apresentou crise colinérgica com vômitos, diarreia, confusão, diaforese, miose e fasciculações. Devido à ausência de sinais muscarínicos pulmonares, a paciente não recebeu atropina e sim pralidoxima em dose única IV de 1 g por 30 minutos com resolução das fasciculações e melhora clínica. Esse caso sugere ser aparentemente seguro e efetivo a adoção da pralidoxima sem o uso concomitante de atropina nos pacientes com toxicidade por carbamatos, como a rivastigmina. Outro caso de toxicidade por *patch* transdérmico, após a remoção do *patch* e descontaminação do local, o paciente evoluiu com remissão espontânea dos sinais e sintomas sem terapia com atropina ou oxima.

Outro relato de toxicidade com rivastigmina em dose 90 mg cursou com depressão respiratória, porém também sem necessidade de tratamento com oximas e sim somente medidas suportivas.

Efeitos muscarínicos são frequentemente ausentes em crianças e a administração de oximas não parece acelerar a recuperação dos sinais nicotínicos em alguns casos.

A dosagem da atividade da butirilcolinesterase pode ser realizada para confirmar a intoxicação por inibidores da acetilcolinesterase, mas sua redução não é específica da ingestão de rivastigmina, pois também ocorre com outros inibidores e seus níveis séricos não apresentam correlação com a gravidade clínica.

Apesar da síndrome colinérgica causada pela rivastigmina ser de curta duração, ela pode pôr em risco a vida do paciente.

Não se sabe se o cloridrato de donepezila e/ou seus metabólitos, bem como a galantamina e/ou seus metabólitos, possam ser removidos por diálise (hemodiálise, diálise peritoneal ou hemofiltração).

O uso de bloqueadores neuromusculares tipo succinilcolina e similares durante a sequência rápida de intubação devem ser evitados nos pacientes com envenenamento por inibidores da colinesterase. A succinilcolina é metabolizada pela acetilcolinesterase, levando a exagerado e prolongado bloqueio neuromuscular nesses pacientes. Agentes não despolarizantes, como o rocurônio, podem ser utilizados, mas podem ser menos efetivos nas doses-padrão, devido à inibição competitiva na junção neuromuscular.

Emergencistas devem considerar fortemente a ingestão de inibidores da colinesterase (rivastigmina, galantamina, tacrina) em pacientes que apresentam síndrome tóxica colinérgica (*organophosphate-like*) com sinais nicotínicos, muscarínicos e efeitos SNC (convulsões), especialmente se de curta duração e/ou temporária.

ANTIPARKINSONIANOS

O tratamento atual para a doença de Parkinson é considerado apenas sintomático, porém existem evidências sugestivas de que os agonistas dopaminérgicos e o IMAO, rasagelina, possam desacelerar o curso da doença.

São várias as drogas utilizadas para o tratamento da doença de Parkinson. Podem ser divididas em: levodopa com ou sem associação aos inibidores da COMT, agonistas dopaminérgicos, IMAO, drogas anticolinérgicas e amantadina.

A levodopa é um agonista dopaminérgico, é a mais eficaz de todas as drogas antiparkinsonianas, em especial no tratamento dos sintomas decorrentes da bradicinesia e da alteração da marcha. Parece corrigir a acinesia, pela formação de dopamina dos sítios nigroestriatais dopaminérgicos remanescentes. Sua formulação vem sempre associada a um inibidor periférico da descarboxilase (ex: benserazida, carbidopa), que inibe sua conversão em dopamina no sangue periférico sem afetar significativamente esse metabolismo no cérebro. Seu efeito colateral mais comum é a náusea, mas sonolência, cefaleia, confusão mental, agitação e alucinações também são citadas, especialmente nos idosos.

Também foram descritos arritmias, dor no peito, edema, alterações ECG inespecíficas, *flushing*, hipertensão, hipotensão ortostática, flebite, ataxia, convulsões, demência, depressão, euforia, desmaios, fadiga, febre, anormalidades da marcha, insônia, letargia, mal-estar, pesadelos, crise oculógira, paranoia, crises psicóticas, tendência suicida, desorientação temporal, ansiedade, trismo, alopécia, prurido, *rash*, hiperuricemia, alterações do peso, dor ou desconforto abdominal, anorexia, constipação, diarreia, úlcera duodenal, dispepsia, eructação, flatulência, sangramento GI, sialorreia, alterações do paladar, vômitos, hematúria, noctúria, retenção ou incontinência urinária, teste de Coombs positivo, aumento de fosfatase alcalina, bilirrubinas, LDH e transaminases, acinesia paradoxal, coreia, distonia, tremor manual, espasmo e dor muscular, dormência, fraqueza, visão borrada, diplopia, dilatação pupilar, tosse, rouquidão e padrão respiratório bizarro.

Os agonistas dopaminérgicos foram associados a comportamento compulsivo e perda do controle do impulso, manifestado pelo jogo patológico, aumento da libido (hipersexualidade) e/ou compulsão alimentar, que podem ou não ser revertidos após suspensão dos mesmos. Também foi verificado aumento dos níveis de hormônio do crescimento e do risco de desenvolver melanoma.

Retirada abrupta pode causar síndrome neuroléptica maligna.

Clinicamente, os sinais/sintomas mais importantes na superdosagem incluem confusão, agitação, insônia e atividade motora excessiva. Outros efeitos reportados são náusea, vômitos, taquicardia sinusal, hipotensão postural, inquie-

tação, hipertensão, discinesias e aumento da creatininafosfoquinase.

Não há exames laboratoriais ou antídoto específicos.

As medidas de suporte vital, além das precauções, cuidados e contraindicações da descontaminação e do carvão ativado, são as mesmas adotadas na intoxicação por anticolinesterásicos: Monitorizar e tratar eventuais arritmias.

As distonias e discinesias podem responder ao deanol acima de 1.600 mg/dia e/ou piridoxina (10-15 mg/IV). Deanol é metabolizado e a colina pode ajudar no restabelecimento do balanço de dopamina/acetilcolina no SNC.

Hipertensão é geralmente transitória e seguida por hipotensão. Somente deve ser tratada se grave ou sintomática. Preferir drogas tituláveis. Hipotensão deve ser tratada com infusão de fluidos; se persistente após hidratação vigorosa, aminas vasoativas podem ser utilizadas.

Ingestões de 15- 100 g em adultos não têm sido associadas à toxicidade grave.

Relato de caso de paciente que ingeriu 15-17 cápsulas de carbidopa-levodopa (carbidopa 150 mg e levodopa 1500 mg) juntamente com ibuprofeno, carisoprodol, hidrocodona e acetaminofen e desenvolveu quadro clínico de movimentos coreiformes persistentes, elevação da creatinafosfoquinase e mioglobinúria. Foi tratada com suporte ventilatório e pancurônio, sendo necessário mantê-la por 60 horas, até a resolução da coreia.

Outro caso descreve superdosagem por levodopa-carbidopa com formulação de liberação controlada. Paciente de 55 anos ingeriu 89 comprimidos de Sinemet® 50/200 (17,8 g de levodopa, 4,45 g de carbidopa). Na admissão, 2,5 horas após ingestão, apresentava apenas midríase e retenção urinária. Cinco horas após a ingestão evoluiu com agitação psicomotora, *delirium* com logorreia e jovialidade, alucinações visuais, taquicardia sinusal regular e xerostomia. Dopamina teve pico plasmático inicial 14 horas após a ingestão, seguido por segundo pico 38 horas após a ingestão. Já a noradrenalina apresentou pico com 20 horas e com 38 horas da ingestão. Parece não haver correlação clínica entre a intensidade dos sintomas e a concentração sanguínea de dopamina e noradrenalina, porém a melhora clínica correspondeu ao retorno dessas catecolaminas a níveis normais. Na evolução apresentou, ainda, dois episódios de hipotensão e quatro de taquicardia transitória. Recebeu tratamento sintomático e suportivo. Toxicidade clínica reapareceu 48 horas após a intoxicação. Após quatro dias o paciente recebeu alta com amnésia para o evento.

Os inibidores da catecol-O-metil transferase (COMT) reduzem a metilação periférica (entacapone) e central (tolcapone) da levodopa e dopamina. São drogas ineficazes em monoterapia, pois não geram melhora sintomática, mas promovem o aumento da duração e do efeito da levodopa.

Os efeitos adversos mais comuns são secundários ao aumento da estimulação dopaminérgica e incluem discinesias, náuseas, confusão mental, alucinações e hipotensão ortostática, além de colúria. O tolcapone é hepatotóxico, sendo necessária a monitorização regular da função hepática. Diarreia arresponsiva aos antidiarreicos ocorre em 5% dos pacientes tratados com tolcapone. O entacapone é mais bem tolerado, porém é menos potente.

Tolcapone foi removido do mercado europeu e canadense em 1998 depois de três mortes por hepatotoxicidade relacionadas ao seu uso. Foi reintroduzido na Europa em 2006 devido aos dados acumulados de que ele apresenta risco negligenciável de hepatotoxicidade grave e morte, desde que a função hepática seja apropriadamente monitorizada. Disponível para uso nos Estados Unidos com a recomendação de ser reservado ao tratamento de flutuações motoras refratárias a outras medidas e com monitorização regular das transaminases hepáticas, especialmente nos primeiros seis meses de uso.

Síndrome neuroléptica maligna-*like* tem sido reportada em associação com a redução abrupta da dose ou a retirada do tolcapone.

Informações de superdosagens por inibidores da COMT são limitadas. As medidas gerais e de suporte vital, além das precauções, cuidados e contraindicações da descontaminação e do carvão ativado, são as mesmas adotadas na intoxicação por anticolinesterásicos.

Seus níveis séricos não são clinicamente úteis. Nos pacientes sintomáticos, monitorizar a pressão arterial. Após superdosagem, monitorizar função hepática. Distonias e discinesia podem responder ao diazepam ou difenidramina. Nos pacientes hipotensos, tratar com infusão de fluidos vigorosa e posição de Trendelenburg. Vasopressores devem ser usados com cautela nos pacientes sintomáticos

que não responderam às medidas anteriores, pois os inibidores da COMT podem interferir no metabolismo da dopamina e noraepinefrina e causar exagerada ou prolongada resposta.

Os agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, pergolida, lisurida, piribedil, pramipexol) são um grupo de drogas sintéticas que agem estimulando diretamente os receptores D2 dopaminérgicos no núcleo caudado e putâmen. Ropirinol e rotigotina são agonistas seletivos dos receptores D2, com alta especificidade pelos receptores D3. Ao contrário da carbidopa-levodopa, elas agem sem necessidade de conversão metabólica, sem competição com aminoácidos pelo transporte no intestino ou no cérebro e não dependem de captação e liberação neuronal. A maioria dos agentes também possui longo tempo de ação. São indicados em monoterapia nas síndromes parkinsonianas em sua fase inicial e como coadjuvantes na fase avançada da doença ou com complicações motoras e discinesia secundárias à levodopa.

Seus efeitos adversos são similares aos da levodopa, porém parecem ocorrer com mais frequência e incluem: náuseas, vômitos, sonolência, síncope (possivelmente secundária à hipotensão ortostática), confusão mental e alucinações, mais frequentes com os derivados do *ergot*, como a bromocriptina. Alteração valvar cardíaca, principalmente estenose, tem sido relacionada ao seu uso, em especial a pergolida e cabergolida. Estudo no Reino Unido demonstrou que o risco de regurgitação valvar cardíaca aumentou somente após o uso de pergolida ou cabergolida por seis meses ou mais e foi particularmente mais alto para ambas as medicações em doses acima de 3 mg/dia. Nos Estados Unidos, pergolida foi voluntariamente retirada do mercado em março de 2007, devido ao risco potencial de dano cardíaco valvar.

Evidências mostra, ainda, que os agonistas dopaminérgicos estão relacionados a: síndrome de desregulação dopaminérgica, desordens compulsivas e síndrome de abstinência de dopamina, esta última quando há interrupção abrupta da medicação. Os sintomas assemelham-se aos da abstinência por cocaína e incluem ansiedade, ataque de pânico, depressão, sudorese, náusea, dor, fadiga, tontura e fissura pela droga. Esses sintomas são refratários às outras medicações parkinsonianas, incluindo a levodopa, e somente respondem à reintrodução dos agonistas dopaminérgicos.

Efeitos colaterais relacionados ao *ergot*, como fenômeno de Raynaud, fibrose retroperitoneal ou pulmonar, são incomuns com bromocriptina e pergolida e não ocorrem com os agonistas não derivados do *ergot* ropirinol, pramipexol e rotigotina.

Os sintomas referidos na superdosagem são de estimulação dopaminérgica periférica e central. Pacientes recebendo inadvertidamente doses acima de 24 mg/dia de ropirinol experimentaram discinesia orofacial leve e náusea transitória. Outros efeitos reportados após superdosagem não intencional (dose superior a 24 mg/dia) incluem alucinações visuais, hiper-hidrose, claustrofobia, coreia, palpitações, astenia e pesadelos. Doses de 24 mg ou menos ou superdosagens de valores desconhecidos foram associadas aos seguintes sintomas: vômitos, aumento da tosse, fatiga, síncope, discinesia, agitação, dor no peito, hipotensão ortostática, sonolência e confusão.

Superdosagem por pramipexol em uma criança resultou em vômitos, taquicardia leve e letargia. Outra criança de 17 meses apresentou vômitos e letargia após ingerir 1 mg de pramipexol, recebeu 1 mg/kg de carvão ativado e apresentou resolução espontânea dos sintomas, recebendo alta após 24 horas. Exposições inadvertidas em crianças geralmente cursam com sintomas de menos gravidade. Caso reportado em adulto com ingestão de 11 mg/dia por dois dias resultou em taquicardia discreta. Adulto sobreviveu à ingestão de 435 mg de ropirinol ao longo de sete dias (62,1 mg/dia).

O fabricante refere uma série de 11 casos de ingestão inadvertida de pramipexol por crianças. Os sintomas mais comuns foram ataxia, tontura, taquicardia, *rash* e vômitos. Todos os sintomas reportados resolveram-se espontaneamente em 24 horas.

Relato também de ergotismo (vasoconstrição generalizada dos vasos sanguíneos) em paciente de 72 anos com avançada doença de Parkinson em tratamento com pergolida (derivado do *ergot*) 8 mg/dia e que desenvolveu formigamento e cianose dos dedos das mãos e dos pés. Evoluiu com resolução completa dos sintomas após três meses de substituição da medicação.

Outro episódio de criança de dois anos de idade que ingeriu 10 comprimidos de bromocriptina (25 mg) e evoluiu com vômitos, letargia, hipotensão e respiração superficial. Recebeu lavagem gástrica, carvão ativado e naloxona (este último sem efeito). Recebeu alta hospitalar após três dias, sem sequelas.

Adulto de 19 anos após superdosagem intencional com 225 mg de bromocriptina evoluiu com tontura, náuseas e alucinações transitórias.

O tratamento é sintomático e suportivo. Não há antídoto específico. No manejo da toxicidade grave: tratar discinesias, diminuindo a dose e providenciando medidas de suporte. Tratar distonia com benzodiazepínicos e antiespasmódicos (difenidramina). Tratar hipotensão com fluidos por via intravenosa. Administrar atropina se a hipotensão for secundária à bradicardia. Monitorizar o ritmo cardíaco e tratar arritmias com agentes antiarrítmicos de rotina. Esses agentes possuem grandes volumes de distribuição; e métodos para aumentar sua eliminação, como hemodiálise, podem não ser efetivos.

Os anticolinérgicos, triexifenidil e o biperideno, são úteis nos pacientes em que o tremor é o sintoma preponderante, principalmente nos pacientes mais jovens. Em idosos seu uso é temerário, pela susceptibilidade desses pacientes de desenvolverem confusão mental, alucinações e alterações da memória.

Dopamina e acetilcolina estão normalmente em estado de balanço eletroquímico nos gânglios basais. Na doença de Parkinson, a depleção de dopamina produz um estado de sensibilidade colinérgica de tal forma que drogas colinérgicas exacerbam, enquanto drogas anticolinérgicas melhoram os sintomas parkinsonianos.

Para mais detalhes sobre intoxicação por anticolinérgicos, consultar capítulo específico.

A amantadina é um agente antiviral antagonista do receptor NMDA nos gânglios basais, com efeito antiglutamatérgico. É usada em monoterapia nos pacientes com Parkinson leve ou numa fase avançada dos sintomas em que flutuações e discinesias induzidas pela levodopa estão presentes. É mais efetivo que as drogas anticolinérgicas no tratamento das discinesias e rigidez. Seu mecanismo de ação é incerto; sabe-se que ela aumenta a liberação de dopamina, inibe sua recaptação, estimula seus receptores e possivelmente exerce também efeitos anticolinérgicos centrais.

Apresenta como vantagem baixa incidência de efeitos colaterais tais como levedo reticular e edema de membros inferiores. Confusão mental, alucinações e pesadelos são relativamente frequentes em idosos e em politerapia.

Síndrome de retirada pode causar agitação, ansiedade, *delirium*, delusões, depressão, alucinações, paranoia, crises parkinsonianas, fala arrastada ou estupor. Para evitar a síndrome de descontinuação, reduzir progressivamente a dose até a sua completa suspensão.

Outros efeitos adversos são anorexia, náusea, vômitos, constipação, retenção urinária, insuficiência cardíaca congestiva e hipotensão ortostática.

Como a excreção da amantadina é quase que exclusivamente renal (mais de 90% da droga são excretados inalterados pelos rins, ou seja, não são ativamente metabolizados), ela pode acumular-se no organismo dos pacientes com insuficiência renal e causar uma variedade de efeitos tóxicos, tais como depressão, confusão, desorientação, pesadelos, alucinações auditivas e/ou visuais, agressividade, nervosismo, ataxia, tontura, tremores, fala arrastada, borramento visual e convulsões. Tratamento dialítico é efetivo no tratamento da intoxicação por amantadina. Nos pacientes com comprometimento renal sua concentração plasmática deve ser monitorizada periodicamente; quando isso não for possível, deve ser administrada com extrema cautela e somente em circunstâncias excepcionais.

Retenção urinária em pacientes tratados com amantadina pode ser o primeiro sinal de intoxicação e que pode conduzir, se não tratada, à falência renal aguda obstrutiva.

Relato de criança de dois anos, que ingeriu 0,8-1,5 g de amantadina e apresentou agitação, diaforese, vômitos, taquicardia sinusal, midríase reativa bilateral e convulsões generalizadas que evoluíram para *status epilepticus*, com duração de sete horas. Todos os sintomas se resolveram em 20 horas, após tratamento suportivo adequado.

Outro caso, paciente de 37 anos, que ingeriu intencionalmente 2,5 g de amantadina e apresentou parada cardiorrespiratória tratada com sucesso, mas que evoluiu nas 48 horas subsequentes com taquiarritmias malignas (*Torsades de point* e fibrilação ventricular). Recebeu agentes adrenérgicos (isoproterenol) e dopamina que parecem ter exacerbado as taquiarritmias ventriculares. A paciente faleceu de pneumonia aspirativa e angústia respiratória e sua autópsia evidenciou sistema cardiovascular normal.

Adolescente ingeriu 1,3 g de amantadina e desenvolveu alteração do estado mental e arrtimias ventriculares complexas que responderam à administração intravenosa de lidocaína, sugerindo ser a

lidocaína efetiva no tratamento das arritmias ventriculares secundárias à toxicidade da amantadina.

Os IMAOs, selegilina e rasagelina, podem ser utilizados nas fases iniciais das síndromes parkinsonianas, porém seu uso é controverso, pois há trabalhos indicando neuroproteção e outros que associaram o uso da selegilina ao aumento da mortalidade em pacientes parkinsonianos. Para mais detalhes sobre os IMAOs, vide capítulo específico.

MEMANTINA

Memantina antagoniza de forma não competitiva os efeitos dos receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) e é usada no tratamento da demência de Alzheimer moderada a grave e na demência vascular leve a moderada.

Patogênica ou excessiva ativação desse receptor, como postulado na demência de Alzheimer, leva a estado de excessivo influxo de cálcio, que pode induzir isquemia e excitotoxicidade. A memantina se liga no sítio do magnésio intraporo com mais tempo de permanência que esse íon, bloqueando o receptor apenas em condições de estimulação excessiva, não afetando a neurotransmissão normal.

Os efeitos adversos mais comuns da memantina são: hipertensão, hipotensão, falência cardíaca, acidente cérebro-vascular, síncope, ataque isquêmico transitório, tontura, confusão, cefaleia, ansiedade, depressão, alucinações, dor, sonolência, fadiga, agressividade, ataxia, vertigem, *rash*, constipação, diarreia, ganho ou perda de peso, vômitos, dor abdominal, incontinência urinária, anemia, aumento da fosfatase alcalina, hipocinesia, tosse, dispneia, pneumonia. Menos frequentemente: fibrilação atrial, anafilaxia, distúrbios de condução cardíaca, discinesia, desordens extrapiramidais, falência hepática e renal, hepatite, hiper/hipoglicemia, hipotensão ortostática, psicose, edema pulmonar, prolongamento de QT, convulsões e ideação suicida.

Paciente de 35 anos que ingeriu 200 tabletes de 10 mg de memantina (2 g – dose tóxica 400 mg) evoluiu com perda da consciência (ECG 6), taquicardia sinusal, hipertensão, midríase, nistagmo horizontal, convulsões recorrentes e alcalose respiratória. Recebeu diazepam para tratamento das convulsões, com boa resposta e seis ciclos de plasmaférese que retornaram aos níveis séricos de memantina e a sintomatologia ao normal. Plasmaférese deve ser considerada em superdosagens ou na toxicidade por drogas com alta afinidade pelas proteínas plasmáticas.

O tratamento da superdosagem por memantina é sintomático e suportivo, não existindo antídoto específico.

RILUZOL

Droga usada no tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA), com mecanismo de ação desconhecido. Pode prolongar a sobrevida ou retardar a necessidade de traqueostomia. Também tem sido utilizada para reduzir a coreia nos pacientes com doença de Huntington.

Age inibindo a excitotoxicidade induzida pelo glutamato a partir de três mecanismos distintos: inibe a liberação de ácido glutâmico, bloqueia de forma não competitiva a resposta mediada pelos receptores NMDA e inativa os canais de sódio voltagem-dependentes.

Riluzol é bem tolerado, sendo que a maioria dos efeitos adversos significativos é gastrintestinal e hepático. Neutropenia é extremamente rara. Os efeitos colaterais mais comuns são astenia, tontura, desordens gastrintestinais e elevação das enzimas hepáticas.

Outros efeitos adversos incluem: cefaleia, hipertensão, edema periférico, sonolência, vertigem, mal-estar, prurido, eczema, dermatite exfoliativa, monilíase oral, estomatite, problemas dentários, infecção urinária, disúria, artralgia, parestesia, decréscimo da função pulmonar, aumento da tosse.

Efeitos colaterais raros (<1%), porém graves: ambliopia, reação anafilactoide, anafilaxia, angioedema, anemia aplástica, artrose, asma, ataxia, necrose óssea, bradicardia, bloqueio de ramo, catarata, hemorragia cerebral e subaracnoidea, surdez, demência, diabetes *mellitus*, diabetes *insipidus*, edema, eritema multiforme, síndrome extrapiramidal, paralisia facial, hemorragia gastrintestinal, úlcera gastrintestinal, aumento de GGT, LDH e fosfatase alcalina, glaucoma, alucinação, insuficiência cardíaca, hematêmese, hematúria, hemoptise, hepatite, hipercalcemia, hipocalemia, hipocinesia, hiponatremia, hipotensão, pneumonite de hipersensibilidade, doença pulmonar intersticial, icterícia, leucocitose,

leucopenia, linfadenopatia, mania, mioclonia, neutropenia, osteoporose, pancreatite, neuritie periférica, efusão pleural, colite pseudomembranosa, púrpura, acidose respiratória, convulsões, trombose, retenção urinária, urticária, hemorragia uterina, fibrilação e taquicardia ventricular.

A abordagem da intoxicação pelo riluzol segue as mesmas diretrizes gerais do tratamento das intoxicações por anticolinesterásicos, não existindo, portanto, tratamento específico além de suporte vital. Suporte respiratório e cardiovascular, monitorização da pressão arterial e medidas de descontaminação, quando indicadas, deverão ser instituídos.

Dosagem sérica de antagonistas do glutamato não é clinicamente útil. Em significativas superdosagens, transaminases devem ser acompanhadas assim como concentração de metemoglobina, porém não existem outros exames laboratoriais específicos; a necessidade de sua realização será baseada na clínica apresentada pelo paciente.

Casos de síndrome amnéstica e metemoglobinemia foram reportados após intoxicação por riluzol. Paciente com sintomas clínicos de metemoglobinemia (dispneia, cefaleia, fadiga, depressão do SNC, taquicardia, acidose, depressão respiratória, choque, convulsões e morte) devem ser tratados com azul de metileno; isso usualmente ocorre com níveis de metemoglobinemia de 20 a 30%, mas pode ocorrer com concentrações mais baixas de metemoglobinemia em pacientes com anemia, problemas pulmonares ou cardiovasculares.

Cianose em caso de PaO_2 normal deve levantar a suspeita clínica de metemoglobinemia. Oximetria de pulso é ineficaz para monitorizar a saturação de oxigênio na presença de metemoglobinemia e não pode ser usada para fazer esse diagnóstico. Metemoglobinemia adquirida coloca em risco a vida quando atinge níveis superiores a 50% do total de hemoglobina. Oxigenioterapia deve ser iniciada enquanto se prepara a terapia com azul de metileno (dose e via de administração, veja o capítulo 39 – Metemoglobinizantes).

É improvável que hemodiálise apresente benefícios no tratamento dessas superdosagens, devido à forte ligação com as proteínas plasmáticas, apresentada pelo riluzol.

Relato de caso de paciente de 43 anos com esclerose lateral amiotrófica que ingeriu deliberadamente 2,8 g de riluzol. Hospitalizada seis horas após a ingestão, com quadro de dispneia, taquicardia, cianose periférica e Escala de Coma Glasgow de 13. Concentração sanguínea de metemoglobinemia foi de 18,3%. Recebeu lavagem gástrica, 50 g de carvão ativado e, devido à hipóxia, 50 mg de azul de metileno EV. Revisão laboratorial não constatou desordens metabólicas, hemólise, neutropenia, infecções ou comprometimento hepático, renal ou cardíaco. No terceiro dia de hospitalização apresentou hipoventilação alveolar, necessitando de ventilação mecânica. Morreu no sétimo dia, de falência respiratória atribuída à doença de base.

Paciente de 33 anos que ingeriu intencionalmente 1,5 g de riluzol e foi admitida no hospital 60 minutos após a ingestão com quadro de letargia, leve cianose periférica, fala arrastada e incompreensível. Foram administrados 50 g de carvão ativado e dosado o nível sérico de metemoglobinemia, que foi de 12,1%, com hemoglobina de 12,2 g/dL. Testes seriados revelaram queda da concentração de metemoglobinemia para 3,7% após oito horas da ingestão e de 1,7% com 18 horas após a ingestão. Azul de metileno não foi administrado, devido aos sintomas leves apresentados pela paciente.

Outro episódio de paciente de 44 anos com doença de Huntington que ingeriu 60 comprimidos de riluzol (3 g no total) e apresentou cefaleia e náusea e piora dos déficits preexistentes: retardo cognitivo, disartria, instabilidade postural e alterações da marcha. Exames laboratoriais e ECG normais. Após quatro dias a paciente evoluiu com problemas de memória e déficit de atenção, sendo diagnosticada síndrome amnéstica com completa amnésia anterógrada verbal e visuoespacial, amnésia parcial retrógrada (memória episódica foi mais afetada do que a memória semântica) e, consequentemente, desorientação têmporo-espacial. No oitavo dia o EEG revelou alterações nas regiões occipital e temporal. A amnésia persistiu após mais de 1 ano da intoxicação, possivelmente decorrente de dano cerebral estrutural.

Em outro caso similar de ingestão de 2,8 g riluzol, a paciente apresentou também atraso de quatro dias para o surgimento de amnésia grave anterógrada e retrógrada, déficits de atenção e da memória de curto prazo, bem como déficits executivos, porém recuperou suas funções cognitivas

basais após 10 semanas, sugerindo reversibilidade dos efeitos da intoxicação pelo riluzol. O quadro clínico dessa intoxicação não pode ser explicado pela farmacocinética do riluzol, que tem meia-vida plasmática de nove a 15 horas.

REFERÊNCIAS

1. Amantadine. Drug information. Up to Date, topic 8508. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/amantadine-drug-information?source=search_result&search=amantadine&selectedTitle=1~70
2. Anvisa – "Eranz". Disponibilizado no endereço: http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26324-1-0].PDF
3. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, *et al.* Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). Mov Disord. 2006 Jun;21(6):800-8.
4. Bodner T, Jenner C, Benke T, *et al.* Intoxication with riluzole in Huntington's disease. Neurology. 2001 Sep 25;57(6):1141-3.
5. Bulas.med.br – "Exelon". Disponibilizado no endereço: http://app.centralx.com/bulas/#reader&k=bulas&id=6011
6. Bulas.med.br – "Reminyl ER". Disponibilizado no endereço: http://app.centralx.com/bulas/#reader&k=bulas&id=6011
7. Carbidopa. Drug information. Up to Date, topic: 9200. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/carbidopa-drug-information?source=search_result&search=carbidopa&selectedTitle=1~43
8. Cekmen N, Bedel P, Erdemli O. A memantin HCL intoxication responsive to plasmapheresis therapy. Bratisl Lek Listy. 2011;112(9):527-9.
9. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper: Single-dose activated charcoal. Clin Toxicol (Phila). 2005;43(2):61-87.
10. Claudet I, Marechal C. Status epilepticus in a pediatric patient with amantadine overdose. Pediatr Neurol. 2009 Feb;40(2):120-2.
11. Delmas G, Rothmann C, Flesch F. Acute overdose with controlled-release levodopa-carbidopa. Clin Toxicol (Phila). 2008 Mar;46(3):274-7.
12. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, *et al.* Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol. 2010 Mar 2;55(9):934-47.
13. Haaxma CA, Kremer HP, van de Warrenburg BP. Delayed amnesic syndrome after riluzole autointoxication in Huntington disease. Neurology. 2006 Apr 11;66(7):1123-4.
14. Hoffman RS, Manini AF, Russell-Haders AL, Felberbaum M, Mercurio-Zappala M. Use of pralidoxime without atropine in rivastigmine (carbamate) toxicity. Hum Exp Toxicol. 2009 Sep;28(9):599-602.
15. Ing TS, Daugirdas JT, Soung LS, *et al.* Toxic effects of amantadine in patients with renal failure. Can Med Assoc J. 1979 Mar 17;120(6):695-8.
16. Josef T Prchal, MD. Clinical features, diagnosis, and treatment of methemoglobinemia. Up to Date, topic 7094. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-methemoglobinemia?source=search_result&search=methemoglobinemia&selectedTitle=1~148
17. Lai MW, Moen M, Ewald MB. Pesticide-like poisoning from a prescription drug. N Engl J Med. 2005 Jul 21;353(3):317-8.
18. Lee DH, Choi YH, Cho KH, Yun SY, Lee HM. A case of rivastigmine toxicity caused by transdermal patch. Am J Emerg Med. 2011 Jul;29(6):695 e1-2.
19. Levodopa-benserazide. Drug Information. Up to Date, topic: 9796. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/levodopa-benserazide-drug-information?source=search_result&search=levodopa&selectedTitle=2~103
20. Maia DP, Teixeira Junior AL, Cunningham MCQS, Cardoso F, Goulart FRP, Salmela LFT at al. Tremores no idoso Diagnostico, tratamento e fisioterapia da doença de Parkinson in Princípios Básicos de Geriatria e Gerontologia, Belo Horizonte: Coopmed; 2008.
21. Memantine. Druginformation. Up to Date, topic: 10131. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/memantine-drug-information?source=search_result&search=memantine&selectedTitle=1~36
22. Micromedex "Carbidopa-levodopa" Disponibilizado no endereço: http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites
23. Micromedex "COMT INHIBITORS" Disponibilizado no endereço: http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites
24. Micromedex "Pramipexol" Disponibilizado no endereço: http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites

25. Micromedex "Riluzole" Disponibilizado no endereço: http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites

26. Micromedex. "Donepezil" Disponibilizado no endereço: http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites

27. Micromedex. "Galantamine". Disponibilizado no endereço: http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites

28. Micromedex. "Tacrine e Related agents" Disponibilizado no endereço: http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites

29. Miran B, Martin M. Poisoning with Rivastigmine. Clinical Toxicology, v. 43, p. 891–892, 2005.

30. Moraes EN, Daker MV. Abordagem do idoso com incapacidade cognitiva. In: Moraes EN. Princípios Básicos de Geriatria e Gerontologia. Belo Horizonte: Coopmed, 2008. v. 1, cap. 19, p. 273-291.

31. Morgan JC, Sethi KD. Pergolide-induced ergotism. Neurology. 2006 Jul 11;67(1):104.

32. Nakai K, Takeda K, Kimura H, Miura S, Maeda A. Obstructive acute renal failure related to amantadine intoxication. Am J Emerg Med. 2009 Mar; 27(3):371 e5- e7.

33. Pimentel L, Hughes B. Amantadine toxicity presenting with complex ventricular ectopy and hallucinations. Pediatr Emerg Care. 1991 Apr;7(2):89-92.

34. Riluzole. Drug information. Up To Date, topic: 9865. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/riluzole-drug-information?source=search_result&search=riluzole&selectedTitle=1~13

35. Sartori M, Pratt CM, Young JB. Torsade de Pointe. Malignant cardiac arrhythmia induced by amantadine poisoning. Am J Med. 1984 Aug;77(2):388-91.

36. Sener S, Ozsarac M. Case of the month: rivastigmine (Exelon) toxicity with evidence of respiratory depression. Emerg Med J. 2006 Jan;23(1):82-5.

37. Silva AS, Cunha UGV. Depressão: diagnóstico e tratamento. In: Moraes EN. Princípios básicos de geriatria e gerontologia. Belo Horizonte: Coopmed; 2008. p. 343-50.

38. Sporer KA. Carbidopa-levodopa overdose. Am J Emerg Med. 1991 Jan;9(1):47-8.

39. Suleyman T, Tevfik P, Abdulkadir G, Ozlem S. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. Emerg Med J. 2006 Aug;23(8):641-2.

40. Vermund SH, Goldstein RG, Romano AA, Atwood SJ. Accidental bromocriptine ingestion in childhood. J Pediatr. 1984 Nov;105(5):838-40.

41. Viallon A, Page Y, Bertrand JC. Methemoglobinemia due to riluzole. N Engl J Med. 2000 Aug 31;343(9):665-6.

42. Wonderlin WF. Directly and Indirectly Acting Cholinomimetics in DRUGS AFFECTING THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM in Craig C. Modern Pharmacology with Clinical Applications, 2003.

43. Woolf A, Carstairs SD, Tanen DA. Riluzole-induced methemoglobinemia. Ann Emerg Med. 2004 Feb;43(2):294.

O
de
de 9
-se
dad
em
pesc
têm
T. s
liaç
dag
caçã
ou
de s
ser
der
sint
neu
genc
nele
de e
quac
Os
de c

INT

(
lacra

Esc

Escorpionismo 25

Délio Campolina
Cláudia de Moura Nunes Guerra
Sérgio Diniz Guerra
Mariana Borges Dias
Adebal de Andrade Filho

O escorpionismo deve ser sempre avaliado na primeira abordagem como um atendimento de emergência. Mesmo considerando que mais de 90% dos acidentes no Brasil são leves, deve-se ter muito cuidado, devido à possível gravidade que os mesmos oferecem, especialmente em crianças abaixo de seis anos ou de baixo peso e em regiões onde existem as espécies que têm veneno mais potente, como *T. serrulatus*, *T. stigmurus* e *T. obscurus (paraensis)*. As avaliações devem continuar após a primeira abordagem, pois o quadro é dinâmico e a classificação da gravidade pode mudar após minutos ou algumas horas, mesmo após administração de soro antiescorpiônico. Essa soroterapia deve ser realizada o mais rápido possível e sem perder tempo com pré-medicação, se já existirem sintomatologias sistêmicas. O objetivo do soro é neutralizar o veneno. Cuidado para não negligenciar os cuidados intensivos sequenciais, pois neles, especialmente quando com mais tempo de evolução, a soroterapia pode não melhorar o quadro, se o veneno já agiu e o desencadeou. Os casos muito graves geralmente necessitam de cuidados intensivos especializados.

INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Os escorpiões (também conhecidos como lacrau) são artrópodes aracnídeos pertencentes à classe *Arachnida* e ordem *Scorpiones*. O corpo do escorpião é formado pelo prossoma ou carapaça, onde se localizam as quelíceras destituídas de ferrão e peçonha, os pedipalpos com os dedos ou pinças e as pernas (quatro pares, característica dos aracnídeos); pelo opstossoma ou abdomen, que é constituído pelo mesossoma (tronco) e pelo metassoma (cauda). No tronco, ventralmente, estão localizados os órgãos sensoriais (pentes), as aberturas dos pulmões e o opérculo genital ligado ao esterno. No último segmento da cauda localiza-se o aparelho inoculador (ferrão ou aguilhão), adjacente à glândula de peçonha (telson ou vesícula) (Figuras 25.1A e 25.1B).

Os escorpiões existem há centenas de milhões de anos, carregando na história o estigma de animal do mal. Algumas espécies estão altamente adaptadas ao meio ambiente e possuem grande capacidade de sobrevivência e resistência aos produtos químicos. Sobrevivem bem em ambientes adversos (desertos, cordilheiras geladas, florestas densas, litorais), podendo permanecer até seis meses sem água ou alimento. Vivem por três a cinco anos. Acabar com os escorpiões é impossível e indesejado, devido ao equilíbrio ecológico e até mesmo pela possibilidade de utilização de seu veneno como praguicida, existindo ainda estudos para sua utilização na terapêutica, inclusive como anticancerígeno. É preciso afastá-los do nosso meio, aprender a evitá-los e saber prevenir e tratar os envenenamentos por suas picadas.

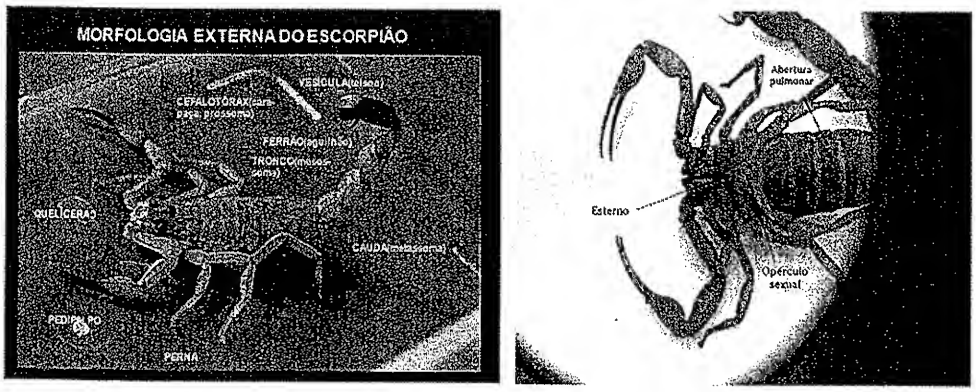


Figura 25.1 A – Descrição anatômica do escorpião: imagem dorsal. B – Descrição anatômica do escorpião: imagem ventral.

Algumas espécies, especialmente o *T. serrulatus*, são partenogenéticos, não necessitando do macho para a reprodução, o que facilita ainda mais sua proliferação, gerando 20 a 30 filhotes em cada ninhada. Crescem a partir de sucessivas trocas de pele. Não há relatos confiáveis de existência de machos na espécie *T. serrulatus*. Podem ainda praticar o canibalismo na falta de alimentos.

Estão presentes em quase todos os continentes, exceto na Antártida, embora sejam mais comuns em regiões quentes e temperadas, principalmente em ambientes áridos. Existem no mundo, atualmente reconhecidas, cerca de 20 famílias, 165 gêneros e 1.500 espécies, sendo que apenas em torno de 25 têm veneno com potencialidade para provocar acidentes importantes no ser humano. Acidentes graves são descritos principalmente nas regiões tropicais e subtropicais.

O escorpionismo é um agravo sinantrópico. Em algumas cidades brasileiras o escorpionismo (envenenamento por picada de escorpião ou quadro clínico resultante dela) é uma questão de saúde pública ao lado de outros problemas, seja pela frequência elevada e/ou gravidade dos casos. Alimentam-se principalmente de insetos, encontrando nas cidades ambiente altamente favorável para sua sobrevivência com muitos locais para se esconderem, como porões, entulhos, cemitérios, terrenos baldios sob pedras, troncos, frestas de muros e galerias de esgoto, com fartura de baratas para sua alimentação e sem predadores naturais. Na maioria das vezes esses acidentes estão associados à pobreza e às más condições de higiene, onde o seu alimento é abundante. Entretanto, ocorrem acidentes mesmo em locais de alto nível social e econômico, assim como em ambientes de trabalho, seja em cemitérios, madeireiras, construções, no campo e dentro das casas. Tem sido verificado nos últimos anos significativo aumento das notificações de picadas, representando atualmente o mais alto número de acidentes por animais peçonhentos no Brasil. Foram notificados ao SINAM 137.421 acidentes por animais peçonhentos no ano de 2011, sendo 58.211 acidentes escorpiônicos (dados ainda parciais atualizados em 26/06/2012). Para se ter ideia, no ano de 2004, por exemplo, foram notificados pouco mais de 8.000 casos.

Quanto aos acidentes escorpiônicos verificou-se, no mesmo ano de 2011, notificacão de 86 óbitos. O maior número de notificações é proveniente dos estados de Minas Gerais, Bahia, São Paulo, Alagoas e Pernambuco, responsáveis por cerca de 70% do total nacional. O estado de Minas Gerais representa o maior número de notificações, em torno de 23%, com 13.404 casos no referido ano. No Serviço de Toxicologia de Minas Gerais (CIAT BH – Hospital João XXIII) são atendidos anualmente cerca de 1.100 casos, sendo que quase a totalidade dos escorpiões trazidos junto dos pacientes trata-se de *T. serrulatus*. A maioria dos casos tem curso benigno, situando-se a letalidade média nacional em 0,28%, com variações para cima nas regiões onde predomina o *T. serrulatus*, podendo ser nessas regiões até 10 vezes mais alto em crianças.

O aumento do número de acidentes nos últimos anos pode estar influenciado pela diminuição da subnotificação (melhoria das informações e campanhas educativas realizadas pelos órgãos de saúde), urbanização das zonas rurais e alterações climáticas devido a fenômenos da natureza ultimamente observados. Os praguicidas

anteriormente utilizados no seu combate foram proibidos por sua toxicidade e permanência no meio ambiente.

Durante o dia os escorpiões permanecem sob pedras e troncos podres, próximo de construções, lixo doméstico, entulho, dentro de caixas de gordura e esgoto. Possuem hábitos noturnos e também podem ser encontrados dentro das casas, sob tábuas do assoalho, em frestas das paredes ou junto de rodapés. Escondem-se também dentro de roupas e calçados. As picadas ocorrem mais frequentemente durante a noite, com mais sazonalidade nos períodos quentes e chuvosos, principalmente por causa do desalojamento de seus esconderijos, ocasionada pela água, mais mobilização e oferta de insetos. A maior parte das picadas ocorre nas extremidades dos membros, sendo, porém, comuns picadas em qualquer parte do corpo, durante o ato de vestir roupas e calçados nos quais o animal encontrava-se escondido. Os escorpiões brasileiros não são agressivos, picando apenas quando são tocados ou espremidos, em atitude defensiva.

Os principais escorpiões envolvidos nesses acidentes espalhados pelo mundo e que possuem veneno mais tóxico são:

- *Mesobuthus tamulus*: oeste indiano;
- *Heterometrus bengalensis*: leste indiano;
- *Androctonus sp. e Leiurus sp.*: norte e leste da África e Israel;
- *Tityus sp.*: América do Sul;
- *Centruroides sp.*: América Central e do Norte.

No Brasil, as principais famílias são a *Buthidae*, a *Chactidae* e a *Bothriuridae*, sendo que as espécies mais perigosas pertencem à família *Buthidae*. No gênero *Tityus* (família *Buthidae*) encontram-se as espécies causadoras dos acidentes mais graves. Os acidentes por *Tityus serrulatus* (escorpião amarelo) são mais graves que os provocados por outras espécies desse gênero no Brasil. Por possuírem veneno mais potente, causam muitos óbitos, mesmo em crianças hígidas, mas principalmente naquelas com idade inferior a sete anos ou desnutridas ou que apresentem cardiopatia prévia. De importância pela gravidade dos casos destacam-se também o *T. stigmurus* e o *T. obscurus* (*paraensis*), sendo também frequentes acidentes por *T bahiensis*, mas geralmente de menos gravidade. Outros gêneros da família *Buthidae*, como *Rophalurus*, *Isometrus e Ananteris*, não causam acidentes graves e não são muito comuns. Os acidentes com escorpiões das outras famílias não são frequentes e dificilmente causam quadros graves, provocando, na maioria das vezes, apenas dor local, como nos acidentes por *Brotheas spp* e *Bothriurus spp.*

As principais espécies de *Tityus* com relatos de acidentes e os estados de origem da notificação podem ser observados no Quadro 25.1.

Quadro 25.1 Principais espécies brasileiras de *Tityus* com relatos de acidentes e os estados de origem

T. serrulatus (MG, SP, BA, ES, RJ, GO e PR)
T. stigmurus (MG, BA, SE, AL, PB, PE e RN)
T. obscurus (*paraensis*) (PA, AM, MT)
T. bahiensis (MG, SC, SP, PR, GO)
T. brasilae (BA)
T. silamoreri (PA)
T. costatus (BA, MG, ES, RJ, SP, PR, SC, RS)
T. silvitatus (MS, SP)
T. metuendus (AM, PA, RO e RR)
T. cambridgeri (AP, PA, GUIANA FRANCESA)
T. neglectus (BA)
T. mattogrossensis (BA)
T. fasciolatus (BA, MG, DF, GO)
T. adriano (MG)
T. pusilus (PE)

As descrições de algumas espécies do gênero *Tityus* podem ser observadas no Quadro 25.2.

As Figuras 25.2 a 25.13 mostram fotografias dos escorpiões brasileiros de mais importância médica. Fotos de outros escorpiões podem ser consultadas no "Manual de controle de Escorpiões" do Ministério da Saúde em: *http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_escorpioes_web.pdf*

Quadro 25.2 Descrição sumária de algumas espécies do gênero *Tityus*

- os escorpiões da família *Buthidae* possuem esterno em forma triangular;

- os escorpiões do gênero *Tityus* possuem uma espícula sob o ferrão;

- *T. serrulatus*: tronco marrom-escuro; pedipalpos e patas amarelados; a cauda, que também é amarelada, apresenta uma serrilha dorsal nos dois últimos segmentos (daí o nome *Tityus serrulatus*) e uma mancha escura no lado ventral da vesícula. Comprimento de 6 a 7 cm. Outras espécies podem possuir a serra na cauda, porém não tão destacadas como no *T. serrulatus*;

- *T. stigmurus*: tronco amarelo-escuro, apresentando um triângulo negro no cefalotórax, uma faixa escura longitudinal mediana e manchas laterais escuras nos tergitos. Comprimento de 6 a 7 cm;

- *T. obscurus* (*paraensis*): tronco escuro avermelhado; o macho é mais comprido que as fêmeas; comprimento de 8 a 10 cm;

- *T. bahiensis*: tronco marrom-escuro; patas com manchas escuras; pedipalpos com manchas escuras nos fêmures e nas tíbias. Comprimento de 6 a 7 cm;

- *T. metuendus*: tronco vermelho-escuro, quase negro com manchas confluentes amarelo-avermelhadas; patas com manchas amareladas; cauda da mesma cor do tronco apresentando um espessamento dos últimos dois artículos. Comprimento de 6 a 7 cm;

- *T. cambridgeri*: é quase negro e possui pentes claros e esbranquiçados; tronco e pernas escuros. O comprimento é de aproximadamente 8,5 cm;

- *T. trivittatus*: amarelo escuro com três faixas longitudinais quase negras. Existem pequenas variações do colorido entre as subespécies;

- *T. adrianoi*: tronco escuro, cor amarelada, sem manchas escuras e sem serra na cauda; cor de cerca de 6 a 7 cm; corpo mais afilado e garras mais fortes que o *T. serrulatus*;

- T. *brasilae*: amarelo mais avermelhado, com faixas escuras no dorso longitudinalmente não tão fortes como no *T. stigmurus* com mais ou menos 6 centímetros de tamanho;

- *T. costatus*: todo de coloração um pouco mais escura (castanho), com manchas escuras difusas nos palpos e pernas. As manchas longitudinais no dorso também são menos marcantes que no *T. stigmurus*; tamanho cerca de 6 cm.

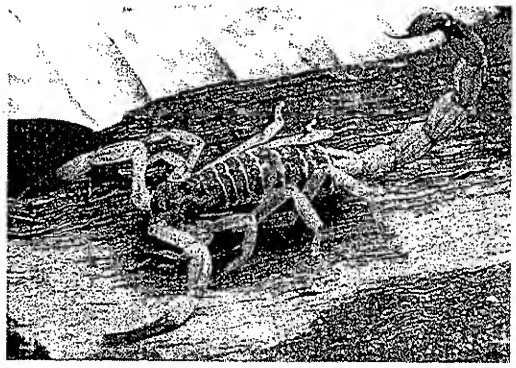


Figura 25.2 *T. serrulatus*.

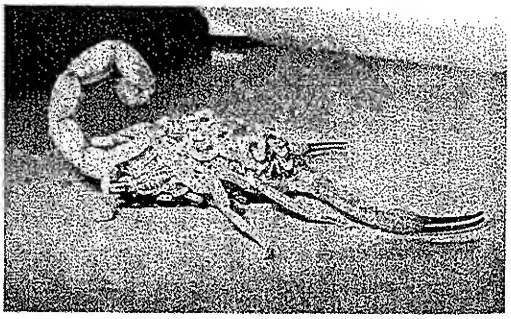


Figura 25.3 Fêmea de *T. serrulatus* (carregando filhotes).

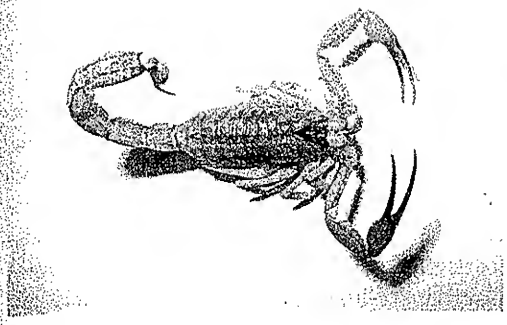


Figura 25.4 *T. stigmurus.*

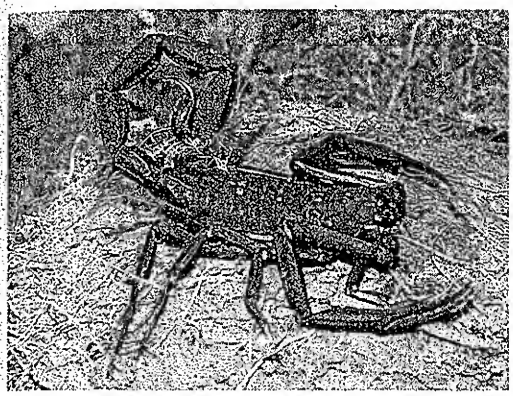


Figura 25.5 *T. obscurus (paraensis).* Foto: Denise Cândido.

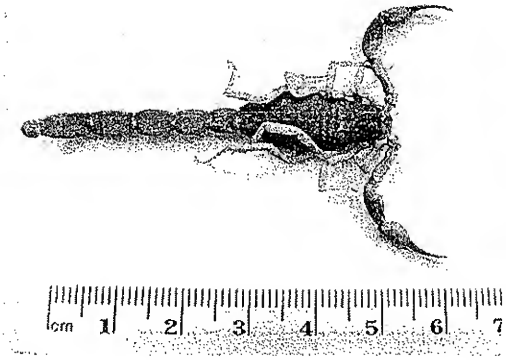


Figura 25.6 *T. bahiensis.*

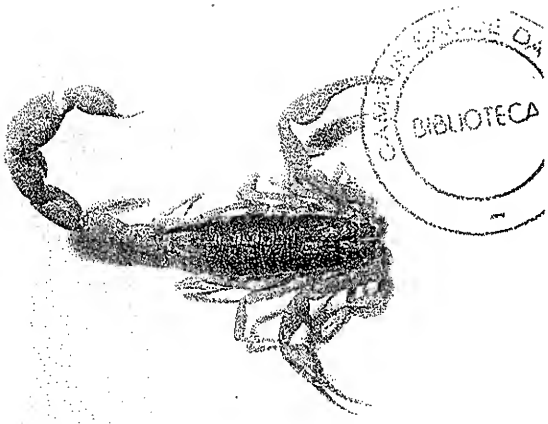


Figura 25.7 *T. adrianoi.*

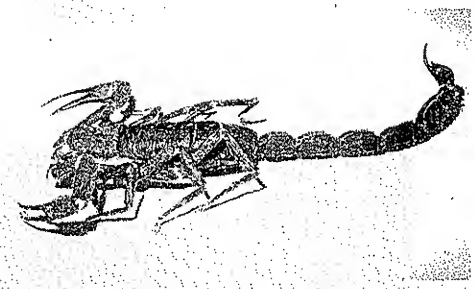


Figura 25.8 *T. metuendus.*

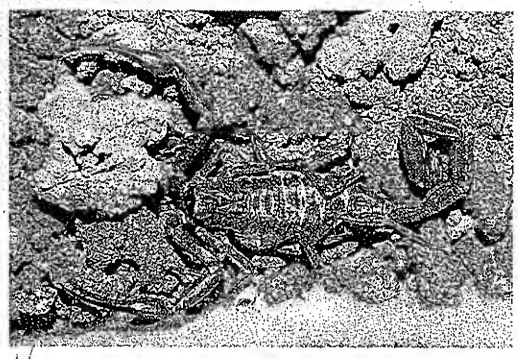


Figura 25.9 *T. brasilae.* Foto: Fábio Barbosa.

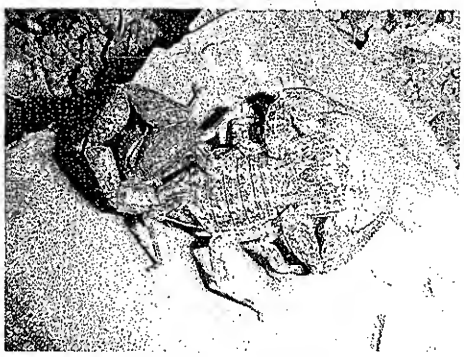


Figura 25.10 *T. silvestris.* Foto: Denise Cândido.

Figura 25.11 *T. fasciolatus*. Foto: Denise Cândido.

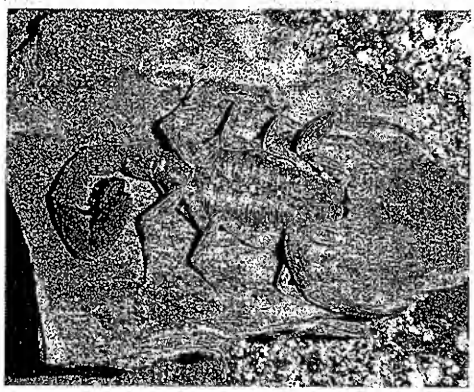


Figura 25.12 *T. Costatus*. Foto: Denise Cândido.

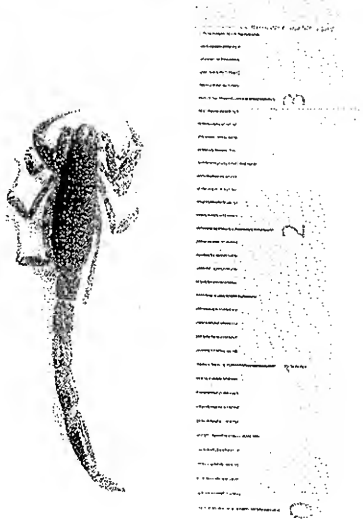


Figura 25.13 *Ananteris spp.* Foto: Denise Cândido.

COMPOSIÇÃO DO VENENO / FISIOPATOLOGIA

A peçonha ou veneno é constituída por uma mistura complexa de diferentes concentrações de proteínas com atividades hialuronidásicas; fosfolipase A_2; neurotoxinas, principalmente sódio-dependentes (β NaScTx e α NaScTx); cardiotoxinas e liberadores de fosfodiesterases, endotelina, pepitídio natriurético, serotonina, citocinas, fatores necróticos tumorais (TNF), prostaglandinas, bradicinina, fatores de ativação plaquetária; histaminas. A presença e concentrações dessas substâncias variam de acordo com a espécie do escorpião.

A neurotoxina escorpiônica age nos canais iônicos causando a despolarização das terminações nervosas pós-ganglionares em praticamente todo o organismo. Mantém uma abertura prolongada provocando disparos repetidos dos neurônios simpáticos e parassimpáticos, provocando sintomas devido à hiperexcitação autossômica e neuromuscular. Ocorre liberação maciça de adrenalina, noradrenalina, acetilcolina, glutamato e aspartato, que são responsáveis pelas principais manifestações clínicas do escorpionismo, geralmente de início poucos minutos após a picada.

Estudos têm demonstrado a participação de interleucinas e fatores tumorais necróticos (TNF) na fisiopatologia do envenenamento escorpiônico. O processo inflamatório envolve liberação de leucotrienos, prostaglandinas e fator de ativação plaquetário. Podem ser realizadas determinações laboratoriais por meio de ELISA ou ensaio enzimático, mostrando elevação dos níveis dessas substâncias nos pacientes picados por escorpiões da espécie *T. serrulatus*, sugerindo uma síndrome semelhante à resposta inflamatória sistêmica. A bradicinina libera óxido nítrico com vasodilatação e diminuição da pressão arterial, contribuindo para o choque. A gravidade dos casos está relacionada à concentração dessas substâncias, como também com a concentração do veneno no sangue da vítima. Toda essa "descarga" de substâncias ativas produzirá um quadro amplo, com complicação definida pela predominância de suas ações, que podem ser adrenérgicas, colinérgicas, metabólicas, hemodinâmicas com desequilíbrio hidroeletrolítico e de trocas gasosas, com as complicações desses mecanismos.

Podem ocorrer alteração da microcirculação e espasmo coronariano. A endotelina e neuropepitídio "y" podem provocar hipoperfusão por isquemia.

Pode também se verificar alteração da permeabilidade capilar, semelhante ao que acontece na síndrome do desconforto respiratório agudo ("SARA"). Observam-se casos de edema pulmonar agudo sem evidência de lesão miocárdica ou comprometimento da função sistólica esquerda. Constata-se, ainda, aumento de permeabilidade alveolocapilar e edema unilateral e/ou periférico, com alterações histológicas compatíveis com mecanismo não cardiogênico. Acredita-se que a alteração de permeabilidade capilar atinja todo o organismo, levando ao extravasamento generalizado de líquido. Isso explicaria o fato de muitos pacientes que chegam em poucos minutos à sala de emergência se apresentarem em edema agudo de pulmão e, ao mesmo tempo, hipovolêmicos. Nestes, as perdas por vômito ou sudorese não justificam tal gravidade.

Acomete também o tecido nervoso. No coração produzem efeito cronotrópico positivo, alterando a contratilidade miocárdica e o fluxo coronariano.

Técnicas de monitoração (como o cateter de Swan-Ganz), exames complementares (como cintilografia, ecocardiograma e troponina) e achados de necropsia demonstraram, ao longo dos anos, o acometimento cardíaco nos casos mais graves de escorpionismo. Foram descritas elevação da pressão de capilar pulmonar, necrose miocárdica, focal e segmentar, alteração da perfusão e da função miocárdica e elevação de troponina. Muitas das alterações foram atribuídas principalmente a espasmos das coronárias pela descarga adrenérgica.

Pode haver alterações respiratórias: por estimulação de fibras vagais aferentes (taquipneia → hiperpneia → respiração de Cheyne-Stokes → parada respiratória). Nos rins, as tityustoxinas provocaram, em estudos *in vitro*, redução do fluxo renal, da excreção do sódio e do volume urinário, também por liberação de catecolaminas. Pode existir aumento da agregação plaquetária, inibição de enzima conversora de angiotensina e leucocitose, por mecanismos ainda não muito bem definidos.

O veneno do escorpião *T. obscurus (paraensis)* pode provocar um quadro com exacerbação de sintomas neurológicos, como: mioclonias, disestesias, "sensação de choque elétrico", dismetria, disartria, ataxia, agitação, hiper-reflexia.

O tamanho e a espécie do escorpião, a quantidade de veneno inoculada, o local da picada, a sensibilidade individual, doenças prévias, desnutrição, anemia e massa corporal da vítima influenciam na gravidade do quadro clínico. Pense-se, por exemplo, que a mesma quantidade de veneno inoculado por um escorpião em um adulto de 90 kg é 10 vezes maior, proporcionalmente, se inoculado em uma criança de 9 kg.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O veneno do escorpião provoca quadro local e sistêmico que varia muito, dependendo da espécie do animal, da quantidade de veneno inoculado e da idade do paciente (mais grave nos extremos etários). Também contribuem a existência de doença cardíaca prévia e a sensibilidade individual ao veneno. Diagnóstico precoce é vital e, quanto menor o tempo entre a picada e a aplicação do soro específico, melhor o prognóstico. O início da sintomatologia é rápido e a gravidade do caso já é percebida em uma a duas horas após a picada, às vezes em cerca de 20 minutos.

MANIFESTAÇÕES NO LOCAL DA PICADA

A dor local é muito significativa, imediata e ocorre em praticamente todos os casos. É de intensidade progressiva, variando de acordo com a quantidade de veneno inoculada e sensibilidade individual. Em casos leves varia de fraca a intensa. Esses casos representam em torno de 92% dos acidentes por escorpião no Brasil. Pode ser insuportável nos casos mais graves, podendo irradiar-se até a raiz dos membros. Caracteriza-se como ardor, queimação e em ferroadas. Algumas vezes, apesar do paciente sentir a picada, não há dor após a picada. É provável que não tenha ocorrido inoculação do veneno ou o escorpião não o possuía naquele momento, por deficiência ou por tê-lo consumido antes em alguma presa. Pode acontecer hiperemia, que se caracteriza por mancha avermelhada na região em torno da picada, mais intensa no centro que na periferia. Pode surgir edema discreto, mas o ponto da inoculação geralmente não é localizado. Piloereção, sudorese e alterações térmicas podem estar presentes no local ou em todo o membro atingido (Figura 25.16A e 25.16B). Durante alguns dias podem permanecer no local da inoculação hiperestesia ou parestesia e mesmo dor discreta.

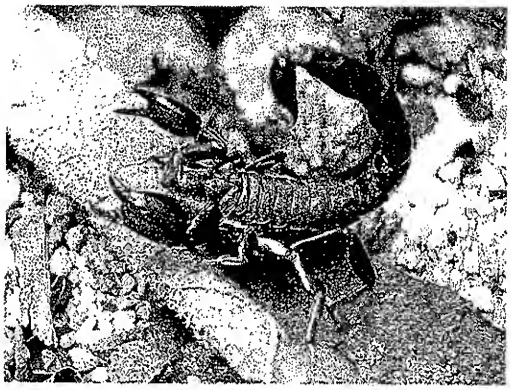


Figura 25.14 *Bothriurus sp.* Foto: Denise Cândido.

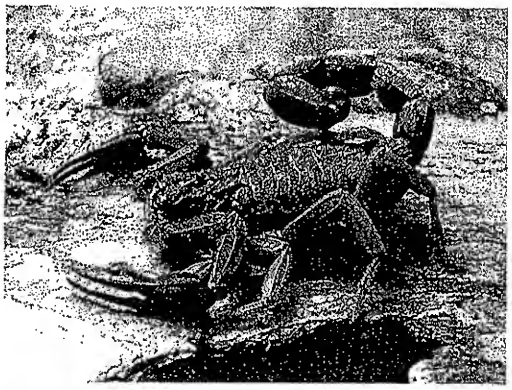


Figura 25.15 *Rhopalurus agamemnom.* Foto: Denise Cândido.

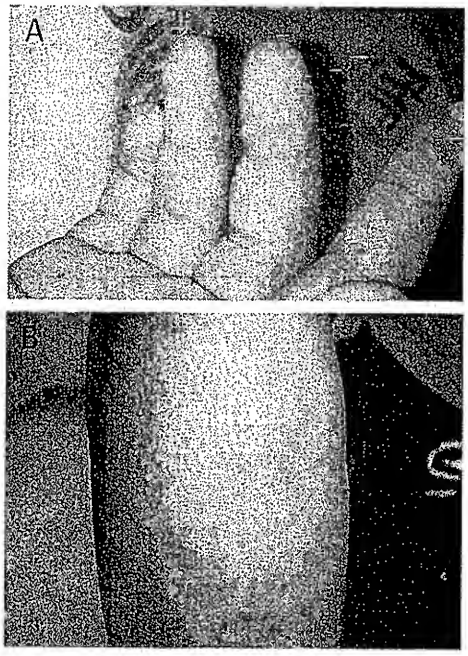


Figura 25.16 A – Local de picada com hiperemia e sudorese. B – Local de picada com piloereção.
Foto: Solange L.S. Magalhães.

MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

Estão presentes nos acidentes moderados e graves, principalmente em crianças, podendo iniciar em poucos minutos ou dentro de poucas horas (2-3 horas), podendo agravar depois de horas. As principais são:

Gastrintestinais

- náusea de intensidade e frequência variada, sialorreia, lacrimejamento e rinorreia (abundantes em casos graves) podem surgir precocemente.

Os casos moderados apresentam exacerbação do quadro local, além de náuseas, vômitos, dor abdominal, sialorreia, taquicardia, picos hipertensivos e taquipneia;

- vômitos profusos, contínuos, incoercíveis e até sanguinolentos estão presentes nos casos graves, mas também são descritos em alguns eventos moderados, embora sejam preditivos de mais gravidade, principalmente em crianças e nos casos de aparecimento precoce;
- pode-se detectar dor epigástrica ou periumbilical, acompanhada ou não de distensão abdominal e defesa muscular, assim como cólicas acompanhadas ou não por diarreia;
- pancreatite aguda por ação adrenérgica e colinérgica provocando quadro de obstrução dos canalículos, devido a calicreína e proteínas no fluxo exócrino desencadeado;
- surge precocemente hipersecreção traqueal e faringiana, presente nos casos graves, manifestando-se com tosse e espirros.

Cardiovasculares

- bradicardia pode ocorrer em fases tardias e graves;
- hipertensão;
- hipotensão arterial;
- arritmias cardíacas variadas como taquicardia sinusal, ritmos idioventriculares, extrassístoles, marca-passos mutáveis e bloqueios de condução atrioventricular;
- insuficiência cardíaca congestiva.

Neurológicas e generalizadas

- agitação pode estar presente em crianças e com a piora do quadro pode evoluir para torpor;
- sudorese fria, generalizada e de graus variados;
- hipotermia e sensação de frio;
- astenia de grande intensidade, acompanhada ou não de sonolência;
- tontura, cefaleia, nistagmo, ansiedade, delírio, alterações do olfato, hemiplegia e/ou monoplegia, sendo as duas últimas raras;
- infartos cerebrais possivelmente por vasoconstrição adrenérgica;
- alterações consequentes à hipóxia.

Neuromusculares

- tremores, mioclonia, contrações musculares e convulsões (mau prognóstico), decorrentes da ação pós-sináptica da toxina;
- dificuldade de deambulação.

Distúrbios metabólicos

Geralmente decorrentes das ações das catecolaminas, liberação de ácido no estômago e edema pulmonar:

- desequilíbrio hidroeletrolítico com diminuição do potássio no escorpionismo grave (comum no acidente com *T. serrulatus*, diferente de espécies asiáticas que podem cursar com hiperpotassemia);
- hiperamilasemia; hiperglicemia;
- alcalose metabólica compensatória;
- acidose respiratória.

Respiratórias

- dispneia;
- secreções abundantes;
- taquipneia precoce, que pode evoluir para hiperpneia e, a seguir, para respiração de Cheyne-Stokes e parada respiratória, especialmente se estiver associado à bradicardia;
- constrições traqueobrônquicas;
- edema agudo de pulmão de origem cardiogênica ou por ação direta adrenérgica levando à hipersecreção de líquido surfactante.

Renais

- oligúria, retenção de sódio.

As ações dos neurotransmissores mais comuns estão sintetizadas no Quadro 25.3.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial pode ser extremamente fácil, baseado na história e sintomatologia. Entretanto, algumas vezes pode ser muito difícil, como, por exemplo, crianças pequenas picadas durante o sono. O choro súbito e persistente, assim como vômitos, são sintomas importantes para o diagnóstico diferencial quando não se vê o animal. A gravidade que pode desenvolver torna-o essencial para um bom prognóstico. Os sinais locais e sistêmicos devem ser observados com cuidado. Entre os diagnósticos diferenciais incluem-se o araneísmo, picada de insetos, o ofidismo, feridas com espinhos, quadros pulmonares e cardíacos agudos, intoxicações por inibidores de colinesterase, quadros abdominais agudos.

EXAMES COMPLEMENTARES

Nos casos leves não há necessidade de monitorização laboratorial, apenas clínica. Alguns exames são fundamentais para o diagnóstico e principalmente para o acompanhamento dos casos moderados e graves.

- o eletrocardiograma deve ser seriado e o paciente mantido em monitorização cardíaca contínua. É de grande utilidade na avaliação inicial e no acompanhamento aos pacientes. As alterações do ECG são bastante variáveis, mas habitualmente desaparecem após três a seis dias, mas podem persistir mais dias nos casos mais graves. Pode mostrar taquicardia ou bradicardia sinusal, extrassístoles ventriculares, distúrbios da repolarização ventricular como inversão da onda T em várias derivações, ondas U proeminentes, alterações semelhantes às observadas no infarto agudo do miocárdio (ondas Q e supra ou infradesnivelamento do segmento ST), marca-passo mutável, prolongamento de QT corrigido e bloqueio de condução diversos. As alterações mais frequentes são as taquiarritmias, os distúrbios de condução e isquemias (Figura 25.17);

Quadro 25.3 Ação dos Neurotransmissores

Órgão Efetor	Estímulo Simpático (Catecolaminas)	Estímulo Parassimpático (Acetilcolina)
Olho	Midríase	Miose
Glândulas	Sudorese	Aumento da secreção lacrimal, nasal, salivar, brônquica e pancreática
Coração, arteríolas	Aumento da frequência cardíaca e respiratória, vasoconstrição periférica, arritmia ventricular	Diminuição da freq cardíaca, parada vagal, vasodilatação
Pulmão	Relaxamento da musculatura brônquica	Aumento da produção de muco + broncoconstrição
Trato alimentar		Aumento da motilidade, da secreção gástrica e pancreática e diminuição do tônus dos esfíncteres
Pele	Palidez, piloereção	
Genitais		Priapismo
Músculo		Tremores, contrações
SNC	Ansiedade, tremores, estímulo à respiração	Excitação ou inibição
Efeitos metabólicos	Aumento da glicemia, do ac. lático e do consumo de oxigênio, diminuição da potassemia	Aumento da amilase
Medula adrenal		Aumento da secreção de adrenalina e noradrenalina

Figura 25.17 ECG com alterações.

- a radiografia de tórax pode evidenciar aumento da área cardíaca, sinais de edema pulmonar agudo, eventualmente unilateral. A maioria dos casos moderados a graves já pode apresentar inicialmente sinais de congestão pulmonar. É extremamente importante também para o acompanhamento dos processos infecciosos que podem se instalar nos pacientes graves que estão muito propensos a desenvolver infecções pulmonares (Figura 25.18);

Figura 25.18 RX de tórax com edema.

- a ecocardiografia tem demonstrado, nas formas graves, hipocinesia transitória do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo,

diminuição da fração de ejeção, regurgitação da válvula mitral e câmaras cardíacas dilatadas. Trata-se de excelente e não invasiva ferramenta para a avaliação do paciente, permitindo não só o diagnóstico das alterações cardíacas, mas também a avaliação da causa do edema e da volemia. No entanto, ainda é um exame de difícil acesso na nossa realidade, especialmente no primeiro atendimento;

- os exames de laboratório de análises clínicas ajudam no diagnóstico, classificação da gravidade e evolução do quadro. Rotineiramente, com exceção dos casos leves já estabilizados, são solicitados: glicemia; amilase; hemograma, creatinofosfoquinase, ionograma, urina rotina, ureia, creatinina, troponina, gasometria arterial nos casos mais graves;
  - **glicemia**: geralmente apresenta-se elevada nas formas moderadas e graves nas primeiras horas após a picada;
  - **amilasemia**: elevada em metade dos casos moderados e em cerca de 80% dos casos graves;
  - **hemograma**: leucocitose com neutrofilia, presente nas formas graves e em cerca de 50% das moderadas;
  - **potássio e sódio**: usualmente há hipopotassemia e hiponatremia, que normalizam geralmente em dois dias;
  - **creatinofosfoquinase e sua fração MB**: elevadas em porcentagem significativa dos casos graves e, assim como a mioglobina urinária, são indicativos de lesão de musculatura cardíaca;
  - **troponina**: marcador sensível e específico de lesão cardíaca. É um instrumento importante para indicar necessidade de monitorização e/ou tratamento de isquemia miocárdica. Sua elevação pode ser mais tardia (aproximadamente quatro horas após a lesão do miocárdio) e seu valor máximo encontrado 24-36 horas após a picada. Portanto, deve-se dosá-la seriadamente (no mínimo, duas vezes) para descartar acometimento cardíaco. Em geral, normaliza-se em quatro a cinco dias. A detecção da liberação da troponina está associada a risco de eventos clínicos adversos;
  - **exame químico da urina**: pode fornecer parâmetros de gravidade, como a eliminação de proteínas e glicose. Geralmente elevadas em casos muito graves;
  - **ureia e creatinina**: utilizadas para monitorizar a função renal, sendo úteis também no controle hidroeletrolítico e ácido-básico junto com ionograma e gasometria.
- tomografia cerebral computadorizada (TC): é importante para diagnóstico dos pacientes com suspeita de acidente vascular cerebral, como pode ser verificado no resultado de TC de paciente com AVC unilateral por complicação de acidente escorpiônico atendido no centro de toxicologia de BH (Figura 25.19); está geralmente disponível só em serviços de saúde mais especializados, assim como arteriografia e eletroencefalograma, para avaliação das manifestações neurológicas.

Figura 25.19 Tomografia de paciente com lesão central em caso de escorpionismo grave.

O emprego de técnicas de imunodiagnóstico (ELISA) para detecção de veneno do escorpião *Tityus serrulatus* tem demonstrado a presença de veneno circulante nos pacientes com formas moderadas e graves de escorpionismo. Interleucinas e TNF também são parâmetros úteis na avaliação; esses testes, entretanto, ainda não estão disponíveis para utilização rotineira.

CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE E CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DE SORO ANTIESCORPIÔNICO

Com base nas manifestações clínicas, os acidentes podem ser inicialmente classificados em diversos graus, para orientação da terapêutica com sorotera-

pia específica. Como o soro antiescorpiônico é heterólogo, possui frações proteicas de animais, podendo provocar reações, embora não muito comuns, sendo importante a sua aplicação apenas quando indicado.

a. leves: provocam apenas dor no local da picada, podendo apresentar parestesias, sudorese local e às vezes discreto edema na região da picada. Náuseas, agitação e taquicardia discretas e inconstantes podem estar relacionadas à dor (maioria dos casos no Brasil), devendo, entretanto, ser consideradas sintomas moderados para segurança do paciente, principalmente em crianças e onde a experiência do atendente não for grande.

b. moderados: caracterizam-se por dor intensa e sudorese, às vezes discreto edema e hiperemia no local da picada e manifestações sistêmicas como sudorese, sialorreia, lacrimejamento, rinorreia, náuseas, vômitos ocasionais, taquicardia, taquipneia, agitação, dor abdominal, calafrios e hipertensão arterial leve.

c. graves: além dos sinais e sintomas já mencionados, apresentam uma ou mais manifestações como sudorese profusa, vômitos incoercíveis, salivação excessiva, alternância de agitação com prostração, taquiarritimias, bradicardia, insuficiência cardíaca, hipotermia, broncorreia, dispneia, edema pulmonar, hipotensão, choque, espasmos musculares, convulsões e coma.

As manifestações clínicas e alterações dos exames complementares podem ser muito variadas. Geralmente surgem em minutos ou nas primeiras duas horas após o acidente, podendo, entretanto, intensificar depois de algumas horas, inclusive após período de aparente melhora após os primeiros procedimentos do atendimento.

Observações:

» manifestações sistêmicas pronunciadas, sem dor local podem estar presentes se o veneno tiver sido inoculado em vasos ou capilares, embora seja evento raríssimo.

» o encontro de sinais e sintomas mencionados impõe a suspeita diagnóstica de escorpionismo, mesmo na ausência de história de picada e independentemente de achar o escorpião. Ocorre geralmente em crianças que ainda não falam.

» influem na evolução o diagnóstico precoce, o tempo decorrido entre a picada e a administração do soro e a manutenção das funções vitais.

» pacientes graves oferecem reduzido risco de reação à soroterapia específica, pois estão protegidos pelas catecolaminas liberadas no envenenamento.

TRATAMENTO

O tratamento deve ser direcionado para quatro preocupações iniciais:

1. suporte de vida aos pacientes graves;
2. administração do soro específico, visando à neutralização do veneno injetado, o mais rápido possível, antes de agir em seus sítios de ação e provocar o quadro do envenenamento;
3. combate às manifestações clínicas;
4. alívio da dor e tranquilização do paciente.

O quadro será proporcional à ação do veneno. O tratamento objetivará manter o paciente vivo, neutralizar o veneno, protegê-lo das numerosas complicações que ocorrem com as alterações desencadeadas e aliviar o seu sofrimento.

TRATAMENTO PRÉ-HOSPITALAR

Iniciam-se cuidados conforme a gravidade e medicação sintomática enquanto não se chega ao hospital que tem soro antiescorpiônico; garantir bom acesso venoso e manter a veia sem hidratação excessiva, porque este paciente pode evoluir para falência de bomba cardíaca.

TRATAMENTO HOSPITALAR

Verificar a qual hospital se dirigir antes de se deslocar, certificando-se de que existe soro antiescorpiônico (SAE) naquele local.

Tratamento geral ou sintomático nos casos leves e moderados

Crianças menores de sete anos, mesmo em casos leves, devem ficar em observação por 12 horas, a não ser que sejam assintomáticas.

Os casos leves em adultos devem permanecer em observação clínica em ambiente hospitalar por no mínimo seis horas e, em alguns casos, por 12 horas, especialmente cardiopatas prévios e com idade avançada. Casos graves devem, se possível, receber cuidados intensivos em unidades especializadas. Na avaliação do quadro deve ser sempre considerado o tempo entre a picada e o atendi-

mento para avaliar o quadro e definir a propedêutica. Um episódio que chegue muito precoce ao atendimento, por exemplo, 20 minutos, pode ter só dor local e ainda desenvolver quadro sistêmico. Nesses casos, em crianças principalmente abaixo de três anos, deve ser avaliada a soroterapia.

Para a dor está indicada analgesia VO, IM ou IV, conforme a intensidade da dor. O medicamento mais utilizado é a dipirona na dose de 10 mg por kg de peso, podendo, entretanto, ser utilizados outros analgésicos e anti-inflamatórios, assim como anestesia com infiltração local ou bloqueio de acordo com a região da picada. Pode ser utilizada lidocaína a 2% sem vasoconstritor ou bupivacaína a 0,5%. A dose é de é 2 a 5 mL em adultos e 1 a 2 mL em crianças e pode ser repetida até por três vezes, respeitando o intervalo de uma hora entre as infiltrações.

Se não houver comprometimento sistêmico, em caso de dor insuportável pode ser usada meperidina 1 mg/kg em criança e 50/100 mg no adulto. Não se devem utilizar opioides caso haja comprometimento cardiorrespiratório ou em crianças muito jovens. O tramadol tem sido utilizado com bons resultados.

Os distúrbios hidroeletrolíticos devem ser controlados de acordo com as alterações. Para os vômitos utiliza-se metoclopramida, na dose de 0,2 mg/kg em crianças.

Tratar a hipertensão dos casos moderados com captopril.

Evitar o uso de beta-bloqueadores, os quais podem provocar ou piorar um bloqueio atrioventricular já desenvolvido no quadro.

Em casos leves e moderados com manifestações mais suaves no adulto, somente controle da dor é geralmente suficiente.

Tratamento específico, nos casos leves e moderados

A eficácia do soro antiescorpiônico (SAE) tem sido comprovada na prática e em trabalhos científicos. Cada ampola de 5 mL neutraliza, no mínimo, 7,5 DMM (dose mínima mortal) de veneno de *Tityus serrulatus*. Pode-se utilizar soro antiaracnídico (SAAr) na falta do SAE. O número de ampolas que deve ser administrado via intravenosa é definido de acordo com a classificação da gravidade e o quadro do acidente:

- nos casos leves não é necessário aplicar soro. Porém, em alguns casos de dor muito forte e resistente aos analgésicos e bloqueio repetido, pode-se aplicar uma ampola do soro, não sendo, porém, de necessidade absoluta. Também em criança menor de três anos, sabidamente picada por escorpião da espécie *T. serrulatus*, admitida em serviço de pronto-atendimento com menos duas horas de evolução, mesmo que oligossintomática, deverá ser aplicada a soroterapia específica, considerando-se o pouco tempo de evolução e sabendo-se que a precocidade da administração do soro está relacionada a melhor prognóstico. Após esse período, a decisão da administração do antiveneno deve ser baseada nas manifestações clínicas e laboratoriais;
- nos casos moderados aplicam-se duas ampolas e nos graves ou gravíssimos quatro ampolas. Ampolas adicionais podem ser utilizadas em casos de picadas múltiplas ou quando for aplicado soro fora da validade (deve ser evitado, exceto em casos emergenciais, na ausência de SAE recente ou SAAr, em locais remotos). Por segurança o MS preconiza três e seis ampolas, respectivamene, nos casos moderados e graves.

Estudo duplo-cego randomizado demonstrou que o uso do soro em pacientes vítimas do escorpionismo grave reduz o nível do veneno circulante, diminuí os sintomas nos pacientes que receberam soro em relação aos controles e diminuiu a necessidade do uso do midazolam para controle de sintomas neurológicos.

A aplicação do soro deve ser realizada por via intravenosa. O conteúdo das ampolas é transferido para um equipo e administrado em cerca de 15 minutos, fazendo-se o cálculo do gotejamento conforme o volume necessário no caso. Não há cálculo de dose por peso ou idade, pois o objetivo é a neutralização da quantidade de veneno injetada na picada. Deve ser puncionada uma veia calibrosa utilizando-se um cateter de três vias para uso com o SAE, soro comum e uma via de emergência em caso de complicações ou reações de hipersensibilidade. Observa-se boa resposta à administração da soroterapia, com melhora da dor, complementar à analgesia, e das manifestações mais comuns ao caso moderado, como vômitos, sudorese, arritmias leves, agitação. Os sintomas cardiovasculares dos casos graves não respondem rapidamente, assim como um edema pulmonar já instalado. A res-

posta vai depender muito da quantidade de veneno que já havia agido, estreitamente relacionada ao tempo decorrido entre a picada e o atendimento.

A administração do SAE melhora muito o prognóstico ao impedir a ação adicional do veneno, dificultando a exacerbação das manifestações clínicas. Estudos têm mostrado altas concentrações de anticorpos na circulação até alguns dias após a administração. Teoricamente, a quantidade de soro preconizada é suficiente, com boa margem de segurança. Uma única ampola de soro é capaz de neutralizar várias vezes o veneno de um escorpião adulto e saudável. Persistência de soro na circulação foi determinada em trabalhos, em grande quantidade até 48 horas após sua aplicação. Na prática também não se tem observado algum benefício na utilização de mais soro nos casos gravíssimos, não alterando a evolução com a administração adicional de mais ampolas, às vezes na tentativa desesperada de melhorar o quadro.

Quando ocorre reação ao SAE, o que é raro quando bem indicado (casos moderados e graves), suspende-se o gotejamenteo, administram-se adrenalina, anti-histamínicos H1 e H2, corticoide e suporte ventilatório. A administração deve recomeçar após o controle da reação. Todo soro heterólogo deve ser administrado após deixar preparado todo o material necessário para procedimentos em caso de reações de hipersensibilidade. A administração do SAE é segura, sendo reduzidas a frequência e a gravidade das reações de hipersensibilidade precoce. São bem menos frequentes do que as observadas nos casos de administração de soro antiofídico ou antiaracnídeo, possivelmente, por causa da proteção atribuída à descarga maciça de catecolaminas provocada pelo veneno, de acordo com estudos realizados. Tão logo sejam controladas, deve-se reiniciar a administração do soro específico.

Não existem estudos clínicos controlados que atestem a eficácia de pré-medicações. Alguns trabalhos relatam porcentagens semelhantes em pacientes com e sem pré-medicação. Apesar disso, entretanto, alguns serviços a utilizam rotineiramente. Pesquisa recente demonstra discreta vantagem de pré-medicação com o acréscimo de adrenalina no esquema teoricamente desnecessário no escorpionismo, por sua fisiopatologia.

Todo paciente que receber soroterapia deve ficar em observação pelo menos 24 horas nos casos moderados, mesmo que esteja em boas condições e de acordo com a evolução nos casos graves, por causa de possíveis reações precoces ou piora do quadro.

TRATAMENTO INESPECÍFICO E ESPECÍFICO DO PACIENTE GRAVE

Além do tratamento realizado nos casos moderados e da soroterapia com quatro ampolas, um verdadeiro arsenal de drogas e procedimentos especializados pode ser necessário para que uma criança picada por escorpião, especialmente o *T. serrulatus*, com quadro grave tenha chance de boa evolução. O tratamento suportivo é essencial. Muitos pacientes já chegam ao hospital em franco edema agudo de pulmão (EAP) associado a choque circulatório. A abordagem é muito complexa, exigindo bom domínio em cuidados emergenciais pela equipe assistente. O atendimento segue os princípios de todas as emergências médicas. No entanto, a compreensão da fisiopatologia do escorpionismo é fundamental para a abordagem. Deve-se tentar perceber qual o estado volêmico em que o paciente se encontra e qual o mecanismo predominante do EAP. Somente reavaliações cuidadosas e frequentes e, principalmente, a forma como o paciente responde às medidas tomadas podem fornecer informações seguras quanto ao melhor tratamento.

Embora não seja objetivo deste livro abordagens detalhadas de Medicina Intensiva, muitas vezes a consulta é realizada em locais sem serviços especializados, tornando-se importante descrever com alguns detalhes/procedimentos que devem ser realizados, se possível, ou providenciados de acordo com a necessidade.

Vias aéreas e ventilação

A oferta de oxigênio suplementar deve ser imediata, seguida de instalação de oximetria de pulso. A intubação endotraqueal e a ventilação pulmonar mecânica (VM), instituídas precocemente, são de grande valor. Além de garantir boa oxigenação, a VM reduz o consumo de oxigênio ao poupar trabalho respiratório. A pressão positiva, principalmente com níveis mais elevados de

pressão expiratória positiva final ("PEEP"), minimiza o extravasamento de líquido pulmonar, contribuindo para melhores trocas gasosas.

A intubação em sequência rápida é preconizada. Drogas de ação rápida são utilizadas para facilitar o procedimento, cuidando-se para que seus efeitos não agravem o quadro hemodinâmico. Em geral, midazolam associado ao fentanil e à succinilcolina ou rocurônio permite boas condições para intubação imediata. O uso prévio de atropina é recomendado, especialmente em crianças abaixo de dois anos ou no caso da associação com succinilcolina.

Circulação

Na maioria dos casos a reposição volêmica é imprescindível, mas deve ser cuidadosa. É tênue o limite entre a hipovolemia e a sobrecarga de volume, com piora da função pulmonar. Recomenda-se reposição com cristaloide (NaCl 0,9% ou solução de Ringer). Os coloides devem ser evitados, uma vez que, devido à alteração da permeabilidade capilar, podem escapar para o interstício, aumentando a pressão oncótica nesse compartimento, o que favorece o fluxo de líquido nesse sentido. O volume inicial pode ser de 5 a 10 mL/kg de peso em crianças e de 200 a 500 mL em adultos. Volumes adicionais devem ser estimados de acordo com a resposta inicial e a tolerância pulmonar. Sinais clínicos, como taquicardia, extremidades frias, perfusão capilar diminuída, pulsos finos e pressão arterial convergente devem ser reavaliados frequente e cuidadosamente. Também são importantes o estado de consciência e o débito urinário, que refletem a perfusão cerebral e a renal, respectivamente. Infelizmente, esses sinais de choque são comuns aos quadros hipovolêmicos e cardiogênicos, exceto quando, neste último, há sobrecarga de volume. O surgimento de jugulares túrgidas, ritmo de galope, rebaixamento do fígado e novas crepitações pulmonares são sinais de sobrecarga volêmica, mas podem não ser as primeiras manifestações. Algumas vezes, a piora súbita da função pulmonar associada à hipotensão é a primeira e trágica manifestação de sobrecarga volêmica observada.

A monitoração da pressão venosa central (PVC), apesar de suas limitações, auxilia na avaliação da reposição volêmica. Valores absolutos não são de grande importância. No entanto, a forma como a PVC responde a pequenas infusões de volume é de grande auxílio. Como regra prática, considera-se que PVC que se eleve até 2 mmHg representa um ventrículo direito que ainda tolera mais volume. Este deve ser reposto até que as fibras cardíacas atinjam seu limite de distensão. Nesse ponto, o volume ejetado será o máximo possível para a capacidade contrátil (pré-carga máxima). Em geral, isso se atinge com aumentos de PVC entre 2 e 5 mmHg. Valores acima destes sugerem que o limite de complacência ventricular foi ultrapassado, o que pode ocasionar a queda do débito cardíaco, da pressão arterial e congestão venosa sistêmica.

Caso a disfunção predomine do lado esquerdo do coração, esse aumento da pressão hidrostática levará, retrogradamente, a edema agudo de pulmão. Como a PVC avalia a pressão do átrio direito (que equivale à pressão diastólica do ventrículo direito – VD), seus valores não refletem a tolerância do ventrículo esquerdo (VE). Nos casos muito graves, pode-se considerar a monitoração por meio de cateter na artéria pulmonar (cateter de Swan-Ganz). Este permite a mensuração da pressão do átrio esquerdo (AE) a partir da pressão de oclusão da artéria pulmonar, a chamada pressão de capilar pulmonar (PCP). O cateter da artéria pulmonar permite, ainda, a mensuração do débito cardíaco e, entre outros, o cálculo da resistência vascular sistêmica e pulmonar. Tais medidas possibilitam tratamento direcionado aos componentes hemodinâmicos (pré-carga, contratilidade e pós-carga), além do balanço entre oferta e consumo de oxigênio tecidual.

Mesmo sem recursos invasivos sofisticados, o médico deve procurar raciocinar em torno desses parâmetros. A busca pela melhor pré-carga se faz pela reposição volêmica, descrita anteriormente.

A radiografia de tórax permite o acompanhamento dos campos pulmonares, espaços pleurais e área cardíaca. Em crianças, o acompanhamento evolutivo da área cardíaca correlaciona-se muito bem com a adequação da volemia. Para alguns autores, de forma mais confiável que a PVC.

A contratilidade pode ser melhorada com medicamentos de infusão contínua. A dobutamina é a primeira escolha. Tem efeito inotrópico associado à vasodilatação periférica e é a catecolamina que tem a melhor relação entre incremento da função cardíaca e o aumento de consumo de oxigênio miocárdico. Tem início de ação imediato, pode ser titulada até o efeito desejado e, após suspensão, seu efeito cessa em poucos minutos (Quadro 25.4).

Em alguns casos, o objetivo será a redução das pressões de enchimento das câmaras cardíacas. Nestes, o uso de diurético está indicado. É preciso ter certeza de que o paciente encontra-se hipervolêmico antes de iniciar o uso de diuréticos. Em geral, esses pacientes estão em franco edema agudo de pulmão, com hipoxemia grave (saturação de O_2 abaixo de 85%) ou com sinais evidentes de sobrecarga volêmica. O uso indiscriminado e "automático" de diuréticos agrava a hipovolemia e compromete ainda mais a perfusão tecidual. Quando indicado, o medicamento de escolha é a furosemida.

Vasodilatadores devem ser considerados diante de hipertensão ou comprometimento da função cardíaca, mesmo nos casos moderados. A venodilatação leva à redução do retorno venoso, das pressões de enchimento das câmaras cardíacas (PVC e PCP) e, consequentemente, do edema agudo de pulmão. A dilatação arterial reduz a pós-carga, facilitando o trabalho dos ventrículos, melhorando o débito cardíaco e, também, minimizando o edema agudo de pulmão. Vasodilatadores devem ser evitados em pacientes com pressão sistólica abaixo de 90 mmHg ou do percentil 5 para crianças com menos de 10 anos. No entanto, alguns pacientes com pressão arterial discretamente abaixo desse valor podem se beneficiar dessas drogas, caso o aumento da pós-carga seja importante. componente do baixo débito. Nesses casos, uma leve vasodilatação reduzindo a pós-carga pode favorecer o débito cardíaco e aumentar a pressão arterial. Pacientes com quadros moderados podem beneficiar-se do captopril por via oral. Beta-bloqueadores devem ser evitados pelo risco de bloqueio atrioventricular ou inotropismo negativo. Em pacientes com choque cardiogênico refratário e resistência periférica alta, a droga de escolha é o nitroprussiato de sódio. Esse potente vasodilatador venoso e arterial é utilizado em infusão contínua e tem início e término de ação imediatos – o que é particularmente útil caso haja hipotensão. A dose inicial é de 0,5 mcg/kg/min, que deve ser aumentada progressivamente até se alcançar o efeito desejado (dose máxima 10 mcg/kg/min). Doses acima de 3 mcg/kg/min e o uso por mais de três dias podem levar à intoxicação, pelo acúmulo de seu metabólito, o tiocianato, principalmente em pacientes com insuficiência renal (Quadro 25.5).

Quadro 25.4 Dobutamina

Efeito	Inotrópico positivo
Apresentação	12,5 mg/mL (ampola de 20 mL com 250 mg)
Dose	4 a 20 mcg/kg/min (efeito predominantemente inotrópico)
Diluição	Peso (kg) x 0,5 mL — volume da droga em mL SF 0,9% ou SGI 5% — quantidade suficiente para 100 mL Nesta diluição, 10 mL/h = 10 mcg/kg/min ou 10 mL/h = 10 microgotas/min = 3 gotas/min
Orientações	Após reposição volêmica, iniciar com 8 a 10 mcg/kg/min e observar efeitos. O surgimento de taquicardia significativa, bulhas hiperfonéticas, pulsos muito amplos, PA muito divergente ou sons audíveis até desinsuflação completa do manguito, indica que a dose está excessiva e que deve ser reduzida. A manutenção de ritmo de galope, PA convergente, pulsos finos, extremidades frias, pertusão capilar diminuída e baixo débito urinário indicam que a dose deve ser aumentada
Observações	Caso não haja bomba de infusão disponível, será necessária maior diluição para evitar se variações significativas na dosagem infundida. Nestes casos, divide-se a concentração da droga por 2, 5 ou 10, mantendo-se o volume total da solução. O gotejamento deverá ser multiplicado pelo mesmo valor para que represente a mesma dosagem. Em contrapartida, se a infusão representar volume excessivo para crianças pequenas, concentra-se mais a solução e reduz-se o gotejamento na mesma proporção

Quadro 25.5 Nitroprussiato de sódio

Efeito	Vasodilatador
Apresentação	25 mg/mL (ampola com 50 mg de nitroprussiato liofilizado)
Dose	0,5 a 10 mcg/kg/min
Diluição	Peso (kg) x 0,25 mL — volume da droga em mL SGI 5% — quantidade suficiente para 100 mL Nesta diluição: 10 mL/h = 10 mcg/kg/min
Orientações	Iniciar com a menor dose e aumentar conforme a necessidade

O início de nitroprussiato requer monitorização de pressão intra-arterial. Isso permite mensuração, batimento a batimento, da pressão arterial, com valores mais confiáveis do que os da pressão não invasiva. Esta pode mostrar-se falsamente baixa, por vasoconstrição ou edema, obrigando a condutas mais agressivas desnecessariamente. Além disso, a manutenção de cateter arterial permite a coleta de exames seriados sem dor ou estresse adicionais para o paciente.

Em alguns pacientes, a hipotensão é a apresentação dominante. Caso não haja resolução com reposição volêmica e com uso de inotrópicos, drogas vasopressoras estão indicadas. Esses pacientes, além da função miocárdica comprometida, apresentam também alterações vasculares, levando à queda da resistência vascular sistêmica (vasodilatação generalizada). São os de pior prognóstico. O início de vasopressores tem o objetivo de restaurar a pressão arterial média, da qual depende a perfusão dos órgãos. As drogas de escolha são dopamina (dose acima de 10 mcg/kg/min), noradrenalina ou adrenalina (esta em dose acima de 0,4 mcg/kg/min) (Quadros 25.6, 25.7 e 25.8). Como a resposta a essas drogas é individual, a medicação escolhida deve ter a dose ajustada de acordo com os efeitos encontrados, pesando-se os objetivos terapêuticos e as reações adversas. Essas drogas devem ser infundidas em veia central, pela confiabilidade e pelo risco de extravasamento e necrose tecidual.

Quadro 25.6 Adrenalina

Efeito	Vasopressor
Apresentação	1 mg/mL (ampola de 1 mL)
Dose	0,1 a 0,4 mcg/kg/min (efeito predominantemente inotrópico) 0,5 a 2,0 mcg/kg/min (efeito predominantemente vasoconstritor)
Diluição	Peso (kg) x 0,6 mL — volume da droga em mL SF 0,9% ou SGI 5% — quantidade suficiente para 100 mL Nesta diluição: 10 mL/h = 1,0 mcg/kg/min
Orientações	PS mínima em crianças: < 28 dias (exceto prematuros): 60 mmHg; de 28 dias a 1 ano: 70 mmHg; de 2 a 10 anos: 70 + (2 x idade em anos) mmHg; > 10 anos: 90 mmHg

Quadro 25.7 Noradrenalina

Efeito	Vasopressor
Apresentação	1 mg/mL de noradrenalina base (ampola de 4 mL)
Dose	0,1 a 2,0 mcg/kg/min (efeito predominantemente vasopressor)
Diluição	Peso (kg) x 0,6 mL — da droga em mL SF 0,9% ou SGI 5% — quantidade suficiente para 100 mL Nesta diluição: 10 mL/h = 1,0 mcg/kg/mL

Quadro 25.8 Dopamina

Efeito	Vasopressor
Apresentação	5 mg/mL (ampola de 10 mL com 50 mg)
Dose	5 a 10 mcg/kg/min (efeito predominantemente inotrópico) > 10 mcg/kg/min (efeito predominantemente vasoconstritor)
Diluição	Peso (kg) x 1,2 mL — volume da droga em mL SF 0,9% ou SGI 5% — quantidade suficiente para 100 mL Nesta diluição: 10 mL/h = 10 mcg/kg/min
Orientações	Os efeitos se sobrepõem e existem variações individuais; são descritos aumentos de PA mesmo com doses abaixo de 5 mcg/kg/min

A monitorização eletrocardiográfica contínua deve ser instituída à admissão e ECG de 12 derivações repetido a cada seis horas, ao menos nas primeiras 24 horas. Novos eventos devem ser registrados sempre que possível.

Embora hoje o foco maior do tratamento seja mais na correção da isquemia cardíaca que promoverá prevenção do desenvolvimento de arritmias, a arritmia cardíaca sempre foi uma grande preocupação.

O médico da emergência deve se habituar à avaliação rápida e sistematizada do ritmo cardíaco. Pode-se utilizar o seguinte roteiro:

- existe QRS? Este QRS é largo ou estreito?
- existe onda P? A onda P tem relação com o QRS?
- qual o valor do intervalo PR?
- qual a frequência cardíaca?

A duração normal do QRS é de até 0,12 segundo e do intervalo PR é de até:

- 0,11 segundos para RN;
- 0,14 segundos para crianças;
- 0,16 segundos para adolescentes;
- 0,20 segundos para adultos.

- **bradicardia sinusal:** pode ocorrer episodicamente quando existir predominância de efeitos colinérgicos. Descartada ou corrigida a hipoxemia, o uso de atropina está indicado. A persistência indica o início de infusão contínua de dopamina ou, em caso de insucesso, adrenalina. A dobutamina não deve ser iniciada com esse objetivo, pois não tem como efeito esperado o aumento de frequência cardíaca (ocorre, eventualmente, como efeito colateral).

Crianças podem desenvolver bradicardia também por hipotermia, acidose grave, hipotensão e hipoglicemia. Nesses casos, além da ação imediata de oxigenação, ventilação e drogas específicas, deve-se corrigir a causa primária da bradicardia.

Recomenda-se que, no caso de frequência cardíaca abaixo de 60 bpm associada a sinais de choque, sejam iniciadas compressões torácicas. Isso é particularmente importante em lactentes, nos quais o débito cardíaco depende predominantemente de frequência.

Bradicardias por bloqueio atrioventricular (são reconhecidas pela observação do intervalo PR):

- 1° grau: representa apenas atraso na condução AV. O intervalo PR está alargado, mas regular e sempre seguido de complexo QRS. Não necessita de tratamento, se não houver sintomatologia;
- 2° grau: alguns impulsos são conduzidos e outros bloqueados:
  - **tipo I:** o intervalo PR alarga-se progressivamente, até o ponto em que não é seguido de complexo QRS. Em seguida, reinicia o ciclo. Em geral não necessita de tratamento específico;
  - **tipo II:** intervalo PR não se alarga. São observados vários pontos em que não ocorre condução AV (PR não é seguido de QRS). São menos frequentes nos acidentes escorpiônicos, porque só raramente são causados por aumento da atividade parassimpática;
- **3° grau ou BAV completo:** não há qualquer relação entre a onda P e o QRS. Há dissociação atrioventricular. É o mais grave, podendo levar rapidamente à morte.

Nos bloqueios AV sintomáticos são tomadas as mesmas medidas utilizadas nas bradicardias sinusais. Em qualquer bradicardia com sinais de choque que não se resolva com as medidas descritas, o paciente pode se beneficiar da instalação de marca-passo transcutâneo (ou venoso, em caso de indisponibilidade do transcutâneo). Em casos de bloqueios de 2° grau tipo II e de 3° com repercussão, a instalação de marca-passo transcutâneo deve ser imediata.

- **taquicardia sinusal:** é a arritmia mais comum no paciente com acidente escorpiônico. Em geral, não necessita de tratamento, resolvendo-se espontaneamente em algumas horas. Em alguns casos, mesmo crianças não intubadas podem beneficiar-se de pequenas doses de analgésicos e sedativos. O uso de fentanil e midazolam reduz a dor, a ansiedade, a agitação e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Recomendam-se doses iniciais de 1 mcg/kg de fentanil e 0,05 mg/kg de midazolam. Administra-se uma droga por vez, observando-se atentamente os efeitos encontrados. A repetição das drogas e a manutenção de infusão contínua dependerão dos efeitos alcançados. Mesmo em se tratando de doses que habitualmente não levam à depressão respiratória, todo

o material para abordagem de vias aéreas deve estar disponível.

- **taquicardias supraventriculares:** algumas vezes são observados ritmos rápidos, regulares, com complexo QRS estreito, sem que se observe onda P. Em pacientes sem repercussão hemodinâmica importante, podem-se tentar manobras vagais ou amiodarona. A adenosina é a droga de escolha. Caso esses pacientes apresentem repercussão importante, como precordialgia, EAP, pulsos finos, extremidades frias, perfusão capilar diminuída ou hipotensão, a cardioversão elétrica sincronizada está indicada (dose = 0,5 a 1 Joule/kg). PAS de adultos podem e devem ser utilizadas em crianças acima de 10 kg (a maior superfície favorece a condução de energia).
- ***flutter* e fibrilação atrial (FA):** não são comuns nos acidentes escorpiônicos. No entanto, como se trata de arritmias supraventriculares, os princípios de tratamento, exceto pela adenosina, são os mesmos. A FA, nesses casos, é de instalação súbita e não traz o risco de trombos observado em adultos.
- **taquicardias ventriculares:** em geral, na emergência, considera-se toda taquicardia com complexo QRS largo como ventricular. Se o paciente não tem repercussão hemodinâmica importante, tenta-se tratamento farmacológico. A amiodarona tem se mostrado eficaz. Na sua falta, pode-se utilizar lidocaína em crianças. Caso haja sinais de choque, a cardioversão sincronizada está indicada. Pacientes com taquicardia ventricular polimórfica devem receber cardioversão sem sincronismo. Taquicardia ventricular sem pulso é igual à parada cardiorrespiratória (PCR). A conduta é a mesma tomada nos casos de fibrilação ventricular.

Na fibrilação ventricular (ou TV sem pulso), a sequência imediata de suporte básico deve ser: chamar por ajuda: buscar desfibrilador!

a. **abrir vias aéreas:** não intubar nesse momento;

b. **ventilar com bolsa autoinflável e máscara:** duas vezes;

c. **verificar pulsos:** compressões torácicas (30 compressões para duas ventilações, se um socorrista em qualquer idade; 15 compressões para duas ventilações, se dois socorristas e criança abaixo da puberdade);

d. **desfibrilar:** um choque com 2 J/kg ou 200 J (adultos e aparelho bifásico) ou 360 J (adultos e aparelho monofásico).

Reinício imediato das compressões torácicas (sem verificar algo).

Após dois minutos ou cinco ciclos, verificar o ritmo.

Repetir a sequência até detecção de ritmo e sinais de circulação.

Em caso de equipe habilitada, após o primeiro choque sem sucesso, pode-se passar para o suporte avançado de vida, mantendo compressões e ventilações. Isso inclui: intubação traqueal, ventilação com bolsa e oxigênio a 100%, ausência de sincronismo entre compressões e ventilação, acesso vascular, uso de drogas, identificação de ritmo e tratamento de causas abordáveis.

Distúrbios hidroeletrolíticos

Grande parte dos pacientes apresenta hipocalemia moderada no primeiro exame. A descarga maciça de catecolaminas e de outros hormônios suprarrenais pode ser a causa. Frequentemente isso se resolve espontaneamente. Apesar disso, a correção está indicada, pois baixos níveis de potássio podem causar ou agravar arritmias. Para correção da hipocalemia, pode-se utilizar:

- para potássio sérico entre 2,5 e 3,5 mEq/L: acrescentar 2 a 3 mEq de potássio/100 mL no aporte hídrico de manutenção, até nova dosagem.
- para potássio sérico abaixo de 2,5 mEq/L ou presença de alterações sugestivas de hipocalemia no ECG: infusão de 0,4 mEq/L/h durante quatro a seis horas.

Distúrbios metabólicos

A hiperglicemia é achado frequente, mas em geral não necessita de tratamento. Níveis persistentemente elevados podem requerer infusão contínua de insulina, para se evitar diurese osmótica ou agravamento da acidose metabólica. A dose inicial é de 0,05 a 0,1 unidade/kg/h de insulina humana regular.

A acidose metabólica tem como causa principal o déficit de perfusão tecidual, com metabolismo anaeróbico e acidose lática. O tratamento é a restauração da perfusão tecidual com retorno ao metabolismo aeróbico e interrupção da produção de ácido láctico. A administração de bicarbonato

é medida paliativa e deve ser reservada para casos extremos. Em geral, considera-se sua administração com pH abaixo de 7,2 ou bicarbonato abaixo de 10 a 12 mEq/L.

COMPLICAÇÕES

Convulsões, insuficiência cardiorrespiratória, coma, AVC por hipóxia em raros casos, edema pulmonar agudo e choque, que geralmente são as causas do óbito. O acidente vascular cerebral e a insuficiência renal aguda são complicações pouco frequentes.

PROGNÓSTICO

É bom em acidentes leves e moderados adequadamente tratados. Em casos graves podem surgir complicações e/ou óbito nas primeiras 24 horas.

Existem fatores de risco que pioram o prognóstico:

- idade abaixo de sete anos (especialmente abaixo de quatro) e idosos;
- espécie do escorpião: *Tityus serrulatus* são responsáveis pela maioria dos acidentes graves, pois possui toxina mais potente;
- tamanho do escorpião: quanto maior, mais toxina pode ter sido inoculada na vítima;
- hipersensibilidade individual;
- quanto mais tempo entre o acidente e a chegada do doente ao hospital, pior o prognóstico;
- a precocidade da administração da soroterapia específica é determinante na boa evolução, especialmente em crianças. Alguns trabalhos destacam a importância da administração precoce do soro. Estudo de Guerra *et al.* demonstrou que o atraso de cada hora na aplicação do soro antiescorpiônico representou aumento de 9% na razão de chance de morte das crianças picadas em Minas Gerais entre 2001 e 2005. Dávila *et al.* acharam no grupo com manifestações cardiovasculares o aumento de noradrenalina circulante e mais tempo entre a picada e a administração do soro, comparado com o grupo-controle. Estudo epidemiológico de Campolina e Rocha revelou no escorpionismo, em 2004 no Brasil, risco de morte 18 vezes mais alto entre menores de 15 anos comparados com maiores de 15 anos (OR 18,32).

Nos casos graves, a identificação e os tratamentos das complicações clínicas e a intubação precoce melhoram consideravelmente o prognóstico do paciente, especialmente tratando-se de crianças.

CUIDADOS PREVENTIVOS

a. manter quintais e jardins limpos e gramados aparados; não acumular folhas secas, lixo doméstico, material de construção nas proximidades das casas; evitar plantas e trepadeiras junto de paredes e muros;

b. limpar os terrenos baldios ou pelos menos uma faixa de cerca de dois metros no entorno das casas;

c. não colocar as mãos em buracos, sob pedras e troncos, pois ali poderão estar escondidos os escorpiões e outros animais;

d. na zona rural, manter aves nos quintais, se possível, principalmente as galinhas, que apesar de terem hábitos diurnos ciscam e conseguem encontrar muitos escorpiões, alimentando-se deles. Preservar corujas e lagartos, que também são predadores dos escorpiões. Usar calçados e luvas nas atividades externas;

e. vedar frestas e buracos em paredes, assoalhos e vãos nos forros. Colocar saquinhos compridos de areia nas frestas das portas. Colocar tela nas janelas e ralos;

f. acondicionar lixo em sacos plásticos ou outros recipientes, mantendo-os fechados para evitar proliferação de baratas e outros insetos que atrairão os escorpiões, que deles se alimentam;

g. afastar camas e berços das paredes, evitando que as roupas de pano encostem no chão. Não pendurar roupas nas paredes;

h. observar bem as roupas antes de vesti-las e sacudir fortemente os calçados, pois ali dentro os escorpiões poderão estar escondidos;

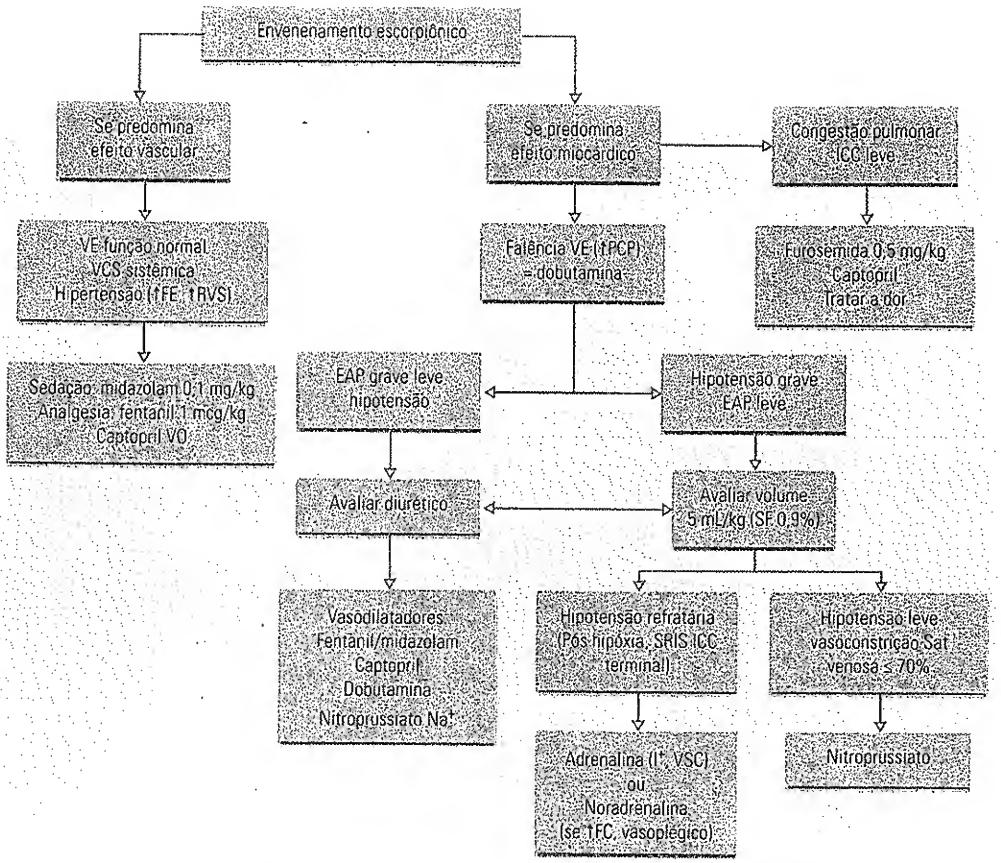
i. em caso de acidente, procurar atendimento médico e não perder tempo com procedimentos caseiros, que são inefetivos;

j. contatar os Centros de Toxicologia para orientações ou levar o paciente de preferência para locais onde exista soro antiescorpiônico.

Quadro 25.9 Guia de consulta rápida-classificação dos acidentes quanto à gravidade e tratamento

Gravidade	Quadro Clínico	Tratamento Inespecífico	Soroterapia Ampolas SAE (IV)
Leve	Local: dor forte no local da picada. Parestesia, sudorese local. Discreto edema na região da picada. Náuseas, agitação e taquicardia discretas e inconstantes podem estar relacionados à dor (maioria dos casos no Brasil), devendo entretanto ser considerados como sintomas moderados para segurança do paciente, principalmente em crianças e onde a experiência do atendente não for grande. Sistêmico: ausência de manifestações sistêmicas	Tranquilizar o paciente. Sintomático: analgesia, hidratação, antieméticos. - dipirona, 10 mg/kg. Repetir se necessário. - bloqueio com xilocaína a 2% sem vasoconstritor (1 a 5 mL). - metoclopramida, (0,2 mg/kg).	Nenhuma
Moderada	Local: [illegible] Sistêmico: [illegible] taquicardia, taquipneia, [illegible] hipertensão arterial leve	- sintomático: analgesia, hidratação e antieméticos. - corrigir distúrbios hidroeletrolíticos. - [illegible] em casos moderados com manifestações mais suaves, no adulto somente controle da dor pode ser suficiente. - monitorização cardíaca nas crianças. - RX tórax, ECG, exames laboratoriais, avaliar tempo decorrido da picada. criança com menos de uma hora considerar grave.	Duas**
Grave	Além dos sinais e sintomas dos quadros moderados, apresentam uma ou mais manifestações como: sudorese profusa, vômitos incoercíveis, salivação excessiva, alternância de agitação com prostração, taquarritmias, bradicardia, insuficiência cardíaca, hipotermia, broncorreia, dispnéia, edema pulmonar, hipotensão, choque, espasmos musculares, convulsões e coma.	- suporte intensivo: oxigênio, correção hidroeletrolítica, ventilação mecânica. Evitar o uso de betabloqueadores. - monitorização cardíaca. - RX tórax, ECG, exames laboratoriais inclusive troponina, ecocardiograma. - sintomático: analgesia, hidratação e antieméticos.	Quatro

Obs:
* Em casos de dor muito forte e resistente aos analgésicos e bloqueio repetido, pode-se aplicar uma ampola do soro.
**Ampolas adicionais podem ser utilizadas em casos de picadas múltiplas ou quando for aplicado soro fora da validade (deve ser evitado, exceto em casos emergenciais, na ausência de SAE recente ou SAAr, em locais remotos)
***Tempo de internação e observação: veja texto de tratamento geral.
****Pode-se utilizar soro antiaracnídico (SAAr) na falta do SAE.



* VE: ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; VCS: vasoconstrição; RVS: resistência vascular sistêmica; VO: via oral; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; SRIS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; EAP: edema agudo de pulmão; I+: inotrópico positivo; SF 0,9%: solução salina a 0,9%; PCP: pressão capilar pulmonar; EAP: edema agudo de pulmão; Sat venosa: saturação de oxigênio de veia cava.

Figura 25.20 Abordagem do escorpionismo grave.

REFERÊNCIAS

1. Abroug F, ElAtrous S, Nouira S, *et al.* Serotherapy in scorpion envenomation: a randomised controlled trial. Lancet. 1999 Sep 11;354(9182):906-9.
2. Alvares ESS, De Maria M, Amâncio FF, Campolina D,. Primeiro Registro de Escorpionismo Causado por *Tityus Adrianoi Lourenço* (*Scorpiones: Buthidae*); Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39(4):383-384,jul-ago,2006
3. Amaral CF, Barbosa AJ, Leite VH, *et al.* Scorpion sting-induced pulmonary oedema: evidence of increased alveolocapillary membrane permeability. Toxicon. 1994 Aug;32(8):999-1003.
4. Amaral CF, Campolina D, Dias MB, *et al.* Time factor in the detection of circulating whole venom and crotoxin and efficacy of antivenom therapy in patients envenomed by Crotalus durissus. Toxicon. 1997 May;35(5):699-704.
5. Amaral CF, Dias MB, Campolina D, *et al.* Children with adrenergic manifestations of envenomation after Tityus serrulatus scorpion sting are protected from early anaphylactic antivenom reactions. Toxicon. 1994 Feb; 32(2):211-5.
6. Amaral CF, de Rezende NA, Freire-Maia L. Acute pulmonary edema after Tityus serrulatus scorpion sting in children. Am J Cardiol. 1993 Jan 15;71(2):242-5.

7. Amaral CF, Rezende NA. Both cardiogenic and non-cardiogenic factors are involved in the pathogenesis of pulmonary oedema after scorpion envenoming. Toxicon. 1997 Jul;35(7):997-8.

8. Amitai Y, Mines Y, Aker M, *et al.* Scorpion sting in children. A review of 51 cases. Clin Pediatr (Phila). 1985 Mar;24(3):136-40.

9. Andrade Filho A, Lima, HFCA. Acidentes provocados por animais peçonhentos. In: Couto, RC, Botoni, FA, Serufo, JC *et al.* Emergências Médicas e Terapia Intensiva. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 787-808, 2005.

10. Andrade Filho, A, Valente, JR. Acidentes Provocados por Animais Peçonhentos In: Melo, MCB, Nunes, TA, Almeida, CT. Urgência e Emergência Pré-Hospitalar. Belo Horizonte: Folium Editorial, 187-198, 2009.

11. Andrade Filho A, Guerra SD. Animais peçonhentos. In: Guerra SD, Hermeto MV, Moura AD, Ferreira FL. Manual de emergências. Belo Horizonte: Folium Editorial, 251-268, 2010.

12. Boyer LV, Theodorou AA, Berg RA, *et al.* Antivenom for critically ill children with neurotoxicity from scorpion stings. N Engl J Med. 2009 May 14;360(20):2090-8.

13. Bahloul M, Ben Hamida C, Chtourou K, *et al.* Evidence of myocardial ischaemia in severe scorpion envenomation. Myocardial perfusion scintigraphy study. Intensive Care Med. 2004 Mar;30(3):461-7.

14. Barraviera B. Venenos animais – uma visão integrada. EPUC, Rio de Janeiro 1994

15. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Scorpion envenoming and the cardiovascular system. Trop Doct. 1997 Jan;27(1):6-9.

16. Bellomo R, Cole L, Ronco C. Hemodynamic support and the role of dopamine. Kidney Int Suppl. 1998 May;66:S71-4.

17. Bharani AK, Sepaha GC. Myelopathy after scorpion sting. Arch Neurol. 1984 Nov;41(11):1130.

18. Boyer LV, Theodorou AA, Berg RA, *et al.* Antivenom for critically ill children with neurotoxicity from scorpion stings. N Engl J Med. 2009 May 14;360(20):2090-8.

19. Brand A, Keren A, Kerem E, *et al.* Myocardial damage after a scorpion sting: long-term echocardiographic follow-up. Pediatr Cardiol. 1988;9(1):59-61.

20. Brasil, Ministério da Saúde, FNS. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Brasília 2001.

21. Brasil, Ministério da Saúde, SVS DVE. Manual de Controle de Escorpiões, série B.Textos Básicos de Saúde. Brasília DF 2009.

22. Bucherl W, Buckley EE. Venomous Animals and Their Venoms, Vol. III, 1971.

23. Campolina, D., Dias, M.B. Acidentes provocados por contatos com animais peçonhentos. *In:* Borges RD, Rothschild HA, Atualização Terapêutica 2005:

24. Campolina D, Sato AS, Dias MB. Acidentes provocados por contatos com animais peçonhentos; cap 2; Parte 1-Urgências sistêmicas In: de Prado// Ramos//Valle Atualização Terapêutica – Urgências e emergências, Coord. Ed. Dario Birulini//Álvaro Nagib Atallah, Edit Artes Médicas Ltda 2012/13

25. Campolina D, Andrade Filho A, Dias MB. Acidentes Provocados por Animais Peçonhentos. In Freire E. Trauma: A Doença dos Séculos. Ed. Atheneu. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, 2001; 168 (1)2305-21.

26. Campolina D, Caetano RS, Cardoso, MFEC. Acidentes por Animais Peçonhentos. In: Marco Tulio Baccarini Pires; Sizenando Vieira Starling. (Org.). Manual de Urgências em Pronto-Socorro. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2010, v., p. 874-906.

27. Campolina D, Cardoso MFEC. Aspectos Epidemiológicos das Intoxicações e Acidentes por Animais Peçonhentos Atendidos no Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII, Belo Horizonte-MG. Rev Med Minas Gerais 10:2-7; 2000.

28. Campolina D., Rocha MOC. Georeferenciamento e estudo clínico-epidemiológico dos acidentes escorpiônicos atendidos em Belo Horizonte no Serviço de toxicologia de Minas Gerais. Biblioteca digital da Universidade Federal de MG; Teses e Dissertações; Pos-Graduação em Medicina Tropical, 7/4/2006

29. Cardoso, J.L.C, Wen, F.H., França, F.O.S., Málaque, C.M.S, Haddad Jr., V. Animais Peçonhentos no Brasil — Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. 1 ed., São Paulo: Sarvier, 2003.

30. Chavez-Olortegui C, Fonseca SC, Campolina D, *et al.* ELISA for the detection of toxic antigens in experimental and clinical envenoming by Tityus serrulatus scorpion venom. Toxicon. 1994 Dec;32(12):1649-56.

31. Cruz EFS. Biologia dos Escorpiões. In Barraviera B. Venenos Animais: uma Visão Integrada. Rio de Janeiro:EPUC, 1994:135-150.

32. Cupo P, Figueiredo AB, Filho AP, *et al.* Acute left ventricular dysfunction of severe scorpion envenomation is related to myocardial perfusion disturbance. Int J Cardiol. 2007 Mar 2;116(1):98-106.

33. Cupo P, Hering SE. Cardiac troponin I release after severe scorpion envenoming by Tityus serrulatus. Toxicon. 2002 Jun;40(6):823-30.

34. Mazzei de Davila CA, Davila DF, Donis JH, *et al.* Sympathetic nervous system activation, antivenin administration and cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. Toxicon. 2002 Sep;40(9):1339-46.

35. Dudin AA, Rambaud-Cousson A, Thalji A, *et al.* Scorpion sting in children in the Jerusalem area: a review of 54 cases. Ann Trop Paediatr. 1991;11(3):217-23.

36. Elitsur Y, Urbach J, Hershkovich J, *et al.* Localized cerebral involvement caused by a yellow scorpion sting on the face: two case reports. Isr J Med Sci. 1984 Feb;20(2):160-2.

37. Fan HW, França FOS. Soroterapia. In Schvartsman S. Plantas Venenosas e Ani-mais Peçonhentos. 2ª ed. São Paulo:Sarvier, 1992:176-181.

38. Fiocruz, Ministério da saúde: Estatística anual dos casos de Intoxicações e envenenamentos. SINITOX. Brasil 2009.

39. Freire-Maia L, Campos JA, Amaral CF. Approaches to the treatment of scorpion envenoming. Toxicon. 1994 Sep;32(9):1009-14.

40. Freire-Maia L, Campos JA. Pathophysiology and treatment of scorpion poisoning. Proceeding of the 9th World Congress on Animal, Plant and Microbial Toxins. Oklahoma, 1988.

41. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Brasília:Ministério da Saúde, 1998.

42. Gueron M, Ilia R, Sofer S. The cardiovascular system after scorpion envenomation. A review. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1992;30(2):245-58.

43. Gueron M, Margulis G, Ilia R, *et al.* The management of scorpion envenomation 1993. Toxicon. 1993 Sep;31(9):1071-83.

44. Gueron M, Margulis G, Sofer S. Echocardiographic and radionuclide angiographic observations following scorpion envenomation by Leiurus quinquestriatus. Toxicon. 1990;28(9):1005-9.

45. Gueron M, Ovsyshcher I. What is the treatment for the cardiovascular manifestations of scorpion envenomation? Toxicon. 1987;25(2):121-30.

46. Gueron M, Sofer S. The role of the intensivist in the treatment of the cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. Toxicon. 1994 Sep;32(9):1027-9.

47. Guerra CM, Carvalho LF, Colosimo EA, *et al.* Analysis of variables related to fatal outcomes of scorpion envenomation in children and adolescents in the state of Minas Gerais, Brazil, from 2001 to 2005. J Pediatr (Rio J). 2008 Nov-Dec;84(6):509-15.

48. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 10: pediatric advanced life support. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation. 2000 Aug 22;102(8 Suppl):I291-342.

49. Hering SE, Azevedo-Marques MM, Cupo P. Escorpionismo. In Schvartsman S. Plantas Venenosas e Animais peçonhentos. 2ª ed. São Paulo:Sarvier, 1992:216-227.

50. Ismail M, Fatani AJ, Dabees TT. Experimental treatment protocols for scorpion envenomation: a review of common therapies and an effect of kallikrein-kinin inhibitors. Toxicon. 1992 Oct;30(10):1257-79.

51. Ismail M. The treatment of the scorpion envenoming syndrome: the Saudi experience with serotherapy. Toxicon. 1994 Sep;32(9):1019-26.

52. Karnad DR, Deo AM, Apte N, *et al.* Captopril for correcting diuretic induced hypotension in pulmonary oedema after scorpion sting. BMJ. 1989 May 27;298(6685):1430-1.

53. Lucas S. Principais Aranhas e Escorpiões de Interesse Médico. Reconhecimento. Distribuição Geográfica no Continente Americano. In Soerensen B. Acidentes por Animais Peçonhentos – Reconhecimento, Clínica e Tratamento. São Paulo:Atheneu, 2000:47-73.

54. Lucas SM, Silva Jr PS. Escorpiões de Interesse Médico no Brasil. In Schvartsman S. Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos. 2ª ed. São Paulo:Sarvier, 1992:211-215.

55. Marik EP, Varon J. Sepsis. In Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM, Irwin RS, Fink PM, Cerra FB. Intensive Care Medicine. 4th ed. Boston:Little, Brown and Company, 1999: 2031-2043.

56. Murthy KR, Hase NK. Scorpion envenoming and the role of insulin. Toxicon. 1994 Sep;32(9):1041-4.

57. Oliveira DFB, Campos GS, Silveira LR, Faleiro RM, Yuami LN, Campolina D., Acidente Vascular Encefálico Unilateral Consequente a Acidente Escorpiônico Grave – Relato de Caso. Revista Brasileira de Toxicologia, vol 22 Suplemento 1 pag 176, outubro 2009.

58. Oliveira JS, Campos JA, Costa DM. Acidentes por animais peçonhentos na infância. J Pediatr (Rio de Janeiro) 1999; 75:S251-S258.

59. De Rezende NA, Dias MB, Campolina D, *et al.* Efficacy of antivenom therapy for neutralizing circulating venom antigens in patients stung by Tityus serrulatus scorpions. Am J Trop Med Hyg. 1995 Mar;52(3):277-80.

60. Rezende NA, Dias MB, Campolina D, Chavez-Olortegui C, Amaral CF. Standardization of a enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for detecting circulating toxic venom antigens in patients stung by the scorpion *Tytius serrulatus*. Rev Inst Med Trop São Paulo 1995; 37:71-74.

61. Santhanakrishnan BR, Gajalakshmi BS. Pathogenesis of cardiovascular complications in children following scorpion envenoming. Ann Trop Paediatr. 1986 Jun;6(2):117-21.

62. Sinha AK. Cardiovascular manifestations of scorpion sting in a case of congenital complete atrioventricular block. J Indian Med Assoc. 1989 Oct;87(10):237-8.

63. Tobin JR, Randall CW. Shock and Multi-organ System Failure. In Rogers MC. Textbook of Pediatric Intensive Care Medicine. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:555-606.

64. Tuuri RE, Reynolds S. Scorpion envenomation and antivenom therapy. Pediatr Emerg Care. 2011 Jul;27(7):667-72; quiz 73-5.

Estricnina 26

Pedro Henrique de Lima Prata
Mariana Borges Dias
Alberto Sissao Sato

A estricnina, um dos mais famosos venenos da nossa história, é um alcaloide derivado de plantas do gênero *Strychnos*, notadamente da espécie *Strychnos nux vomica* L. (Figura 26.1), árvore encontrada no sudeste Asiático, norte da Austrália e Havaí, de cuja semente também é extraída a brucina, um alcaloide estruturalmente semelhante, porém menos potente. O gênero *Strychnos* é de distribuição cosmopolita e a estricnina não é encontrada com frequência nessas plantas. No continente americano foi isolada de extratos de *S. panamensis* e *S. tabascana*. Quase toda a planta é venenosa, mas é nas raízes que estão concentradas as maiores frações de alcaloide. Aparentemente, o fruto é inócuo. A *nux vomica* hoje é uma medicação homeopática e casos de intoxicação são raros.

A substância se apresenta como um pó incolor e inodoro, mas que tem sabor amargo. Dissolve-se bem em meio ácido e é pouco solúvel em água. Já foi usada como raticida, inseticida e com fins medicamentosos (tônicos, laxativos, como estimulante cardíaco, respiratório e digestório), além de antídoto para intoxicações por barbitúricos e opioides. Outras indicações para seu uso foram para o tratamento de algumas infecções, da hiperglicemia não cetótica, apneia do sono e ofidismo. Também já foi encontrada na adulteração de drogas como cocaína e heroína, aumentando seus efeitos no SNC.

Em vista do atual aumento de atividades terroristas, é importante reconhecer que a estricnina pode ser usada para atingir alto número de pessoas por contaminação de água e alimentos. Em 1998, a ANVISA publicou a Portaria nº 344, classificando a estricnina como proscrita no país devido ao seu alto potencial letal.

Por ser extremamente tóxica, sua ingestão por tentativa de autoextermínio é considerada uma grande emergência em toxicologia, pois seus efeitos podem manifestar-se muito precocemente, nos primeiros cinco minutos após a ingestão. Por isso, a equipe de saúde deve estar preparada para agir prontamente, considerando todas as peculiaridades desse envenenamento.

FARMACOLOGIA

A estricnina ($C_{21}H_{22}N_2O_2$) é um alcaloide indolmonoterpênico e a brucina é um análogo desmetoxilado (Figuras 26.2 e 26.3). Está classificada no grupo de analépticos, drogas que aumentam a atividade de certas funções do cérebro, assim como nos centros respiratório e vasomotor no bulbo. Age fortemente nos cornos ventrais da medula espinhal, inibindo as sinapses entre as células de Renshaw e neurônios motores, reduzindo a supressão dos arcos reflexos.

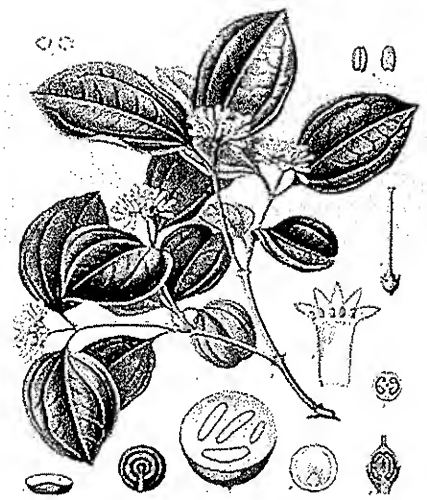


Figura 26.1 Estricnina. Fonte: Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem Texte – Atlas zur Pharmacopoea germanica, 1887.

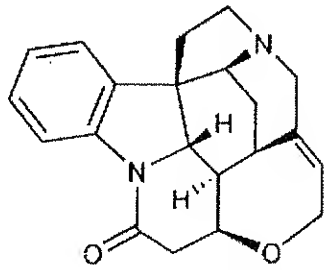


Figura 26.2 Fórmula estrutural da estricnina.

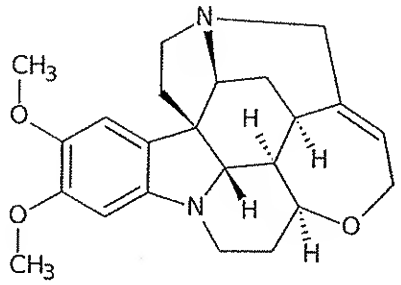


Figura 26.3 Fórmula estrutural da brucina.

A ação ocorre devido ao bloqueio reversível dos receptores pós-sinápticos da glicina, que é um neurotransmissor inibitório. Acredita-se que também ocorra inibição pré-sináptica da liberação desse neurotransmissor, de maneira análoga à da tetanotoxina. Portanto, a estricnina age inibindo vias inibitórias, causando, assim, excitação neuronal excessiva.

É rapidamente absorvida via trato gastrintestinal, mucosa nasal e por vias parenterais. Existem relatos de absorção cutânea, mas são escassos. Por ser muito lipofílica, tem grande volume de distribuição. O metabolismo é majoritariamente hepático, via citocromo P450 2B, e 20 a 30% são excretados na urina em sua forma inicial. A meia-vida plasmática é de 10 a 16 horas.

Os primeiros sintomas ocorrem de cinco minutos a uma hora após a exposição ao agente (exceto se por via cutânea, que pode demorar até 15 horas) e a dose letal varia em torno de 1 a 2 mg/kg.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As clássicas manifestações da intoxicação por estricnina são contrações musculares generalizadas e involuntárias, desencadeadas por estímulos leves, tais como acender a luz ou voz em tom mais alto. Cianose, opistótono, trismo facial, flexão de MMSS com extensão de MMII e *risus sardonicus* também são achados notáveis. Ao exame, nistagmo, *clonus* e hiperreflexia são evidentes. Cada episódio dura, em média, 30 s a dois min, com o período de recorrência podendo durar até 48 horas, quando ocorre completo relaxamento do paciente entre as crises, com diaforese e hipotensão. O paciente raramente sobrevive ao quinto episódio de contrações.

Como a ação acontece principalmente na medula, o paciente mantém o sensório alerta até ocorrerem complicações metabólicas, como hipóxia e acidose. Portanto, os episódios de contrações são dolorosos, visto que o paciente está consciente. Nomes imprecisos já foram usados para tentar explicar essa situação, como "convulsão consciente" ou "convulsões medulares".

Hipertermia, hipertensão ou hipotensão, vertigem, vômitos, dor torácica e abdominal também podem ser encontrados.

Entre os diagnósticos diferenciais mais importantes estão o tétano e crises convulsivas generalizadas.

A sintomatologia do tétano tem início mais demorado e dura mais tempo, enquanto crises convulsivas generalizadas, que por definição envolvem o sistema reticular ativador ascendente, causam perda de consciência. Entretanto, crises focais bilaterais podem ser de difícil diferenciação e um EEC pode ser necessário. Síndrome serotoninérgica, hipertermia maligna, síndrome neuroléptica

maligna, raiva, intoxicação por agentes anticolinesterásicos, hidrocarbonetos halogenados, isoniazida e uso de psicoestimulantes tais como cocaína e fenciclidina podem causar quadros semelhantes.

EXAMES COMPLEMENTARES

A intoxicação pode ser confirmada pela determinação de níveis séricos ou urinários de estricnina, ou no lavado gástrico, a partir de cromatografia gasosa, líquida ou de camada delgada. Não há, no entanto, correlação entre as dosagens obtidas e gravidade clínica. Outros exames úteis são: creatinofosfoquinase, ureia, creatinina, gasometria arterial, ionograma e exame de análise de sedimentos urinários (EAS).

A acidose metabólica está relacionada aos níveis séricos de lactato, entretanto, de forma diferente à do choque, a lacticemia é secundária ao aumento da demanda e não à redução da oferta de O_2. Por isso, pacientes com pH 6,5 podem sobreviver.

A Tomografia Computadorizada de crânio ajuda a afastar lesões cerebrais, assim como a punção lombar em relação a meningites e encefalites.

TRATAMENTO

Como não há um antídoto específico, o tratamento é suportivo e deve ser realizado em sala escura e silenciosa, para evitar o desencadeamento de crises. Em casos graves de intoxicação por estricnina, o paciente pode morrer antes mesmo de chegar ao hospital.

Da mesma forma, de toda abordagem de pacientes em cenários de urgência, o atendimento deve seguir a ordem controle de vias aéreas, respiração e circulação. Glicemia capilar deve ser imediatamente obtida. Especial atenção deve ser dada ao controle das vias aéreas, pois auxiliam no controle da acidose, hipertermia e controle da hiperatividade motora. Etomidato, benzodiazepínicos e propofol são drogas bem indicadas para a indução e deve-se dar preferência aos bloqueadores musculares não despolarizantes como pancurônio (0,06 a 0,1 mg/kg) ou rocurônio, em vez da succinilcolina. O uso desta última droga pode, transitoriamente, aumentar a atividade muscular e agravar a hipercalemia e a hipertermia, por rabdomiólise.

Em pacientes intubados, a sedação de manutenção pode ser feita com benzodiazepínicos ou mesmo propofol. Em pacientes em ventilação espontânea, o controle da atividade muscular pode ser feito com benzodiazepínicos (doses de diazepam podem atingir 1 mg/kg) associados ou não a barbitúricos. No caso de impossibilidade de se garantir acesso venoso, lorazepam ou midazolam podem ser aplicados via intramuscular, entretanto, a apresentação parenteral do lorazepam não é disponível em nosso meio.

Como os espasmos são extremamente dolorosos, fentanil pode ser administrado de maneira intermitente, guiado pela clínica. Atenção deve ser dada à depressão do sistema nervoso central ou do aparelho respiratório ao se usar barbitúricos e opioides. Intubação orotraqueal e ventilação mecânica podem ser necessários.

Êmese está absolutamente contraindicada e a lavagem gástrica não tem papel no tratamento desta intoxicação visto que a absorção da estricnina é rápida e a passagem do tubo pode desencadear crises. Carvão ativado em doses seriadas parece ser útil no tratamento, mas não há consenso na literatura. Entretanto, não deve ser administrado a pacientes com trismo, sintomas orofaciais de contrações musculares ou alteração do estado mental.

Hemodiálise, diálise peritoneal, hemoperfusão e irrigação intestinal não estão indicados.

Em casos de hipertermia, o resfriamento físico está indicado. Para prevenir insuficiência renal aguda, débito urinário superior a 1 mL/kg deve ser atingido por meio de hidratação venosa. Alcalinização da urina pode estar indicada em casos específicos. A acidose metabólica se resolve espontaneamente com o controle da atividade muscular. Exames físicos seriados devem ser realizados, buscando sinais de síndrome de compartimento.

O tratamento deve ser mantido por, pelo menos 24h, e as medicações podem ser aos poucos reduzidas e retiradas. Os pacientes expostos acidentalmente à estricnina que se mantêm assintomáticos devem ser mantidos sob observação por um período de 16h.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é bom se o paciente sobreviver às primeiras seis horas após a exposição. Deve-se

ficar atento a complicações como insuficiência renal aguda, síndrome da disfunção de múltiplos órgãos, encefalopatia hipóxico-isquêmica, pneumonite de aspiração e pancreatite. (Figura 26.4).

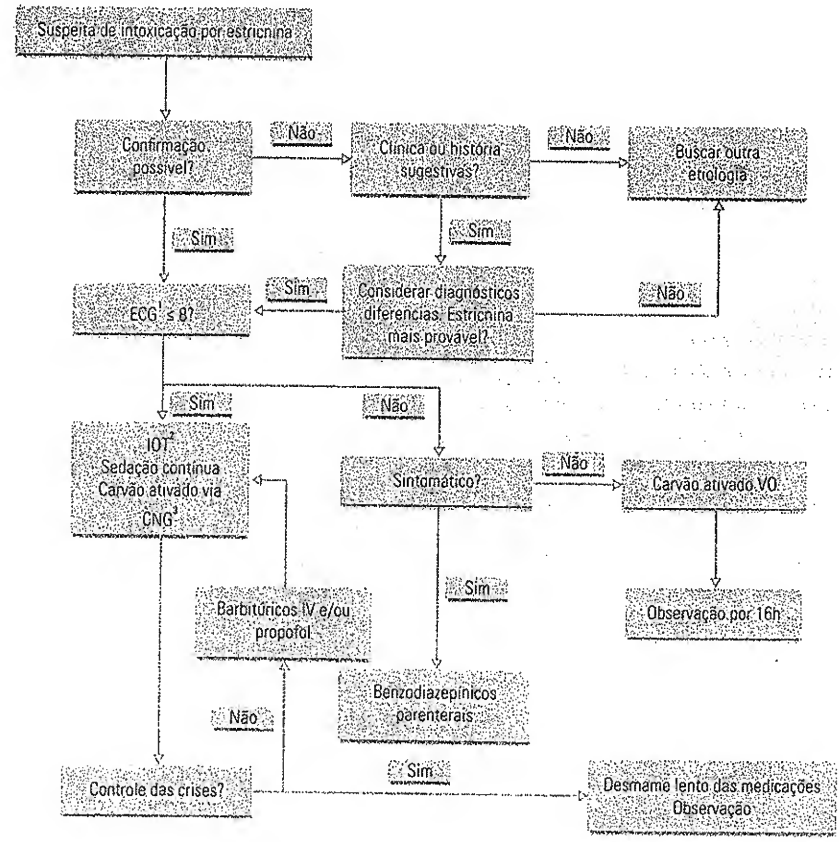


Figura 26.4 Algoritmo para o atendimento inicial do paciente intoxicado por estricnina.

REFERÊNCIAS

1. UpToDate [base de dados na internet.] Wolters Kluwer Health. Atualizada em 2 de Maio de 2012; acesso em 05 de Setembro de 2012. Disponível em: http://www.uptodate.com/
2. Micromedex 1.0 – Poisindex [base de dados na internet]. Thomson Reuters. Atualizada em 12 de Março de 2010; acesso em 29 de Julho de 2010. Strychnine; [08]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/
3. Chan YC. Strychnine. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LW. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hil; 2006. p. 1493-96.
4. Makarovsky I, Markel G, Hoffman A, Schein O, Brosh-Nissimov T, Tashma Z, Dushnitsky T, Eisenkraft A. Strychnine – A killer from the Past. Isr Med Assoc J. 2008;10(2):143-5.
5. Philippe G, Angenot L, Tits M, Frédérich M. About the toxicity of some Stychnos species and their alkaloids [Review]. Toxicon. 2004;44(4):405-16.
6. Dias MB, Pereira HC. Estricnina. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na Prática Clínica 2a. reipressão. Belo Horizonte: Folium; 2001. p. 166-68.

Ferro 27

Sérgio Diniz Guerra
Karine Valéria Gonçalves de Oliveira
Adebal de Andrade Filho

O ferro tem sido utilizado ao longo dos séculos, desde o Egito antigo, no tratamento hematológico. Por desconhecimento da dosagem adequada, obtiveram-se resultados variáveis, levando a períodos de mais ou de menos entusiasmo quanto à sua utilização. A partir das décadas de 30 e 40, seu uso foi difundido, com o emprego de altas doses nos cuidados pré-natais e tratamentos de anemias. Desde então, os relatos de acidentes tóxicos começaram a surgir e, nos anos 80, essa substância foi responsável por 30% das mortes de crianças, causadas por ingestão acidental de produtos.

A incidência de intoxicação por produtos com ferro vem caindo nos Estados Unidos da América nas últimas décadas e não tem figurado mais entre as principais causas de morte por envenenamento naquele país. Ainda assim, segundo a Associação Americana de Controle de Envenenamentos, em 2009 foram 4.721 casos, 2.113 dos quais em crianças abaixo de cinco anos, o que corresponde a 45% do total. Em relação à intencionalidade, 2.993 – mais de 60% – ocorreram de forma não intencional; 369 foram intencionais e 194 por reações adversas. Mais de mil pessoas necessitaram de tratamento hospitalar, 117 com repercussões moderadas e nove graves. Houve uma morte.

A intoxicação é menos comum em adolescentes e adultos, entretanto, é tipicamente mais grave, em razão da dosagem ingerida (geralmente associada à tentativa de autoextermínio).

Os números brasileiros não são precisos, mas não sugerem redução significativa dos casos.

Alguns fatores contribuem para a exposição e a morte. Em primeiro lugar, sais de ferro isolados ou em associações com outros minerais e vitaminas estão disponíveis nas residências para tratamento ou profilaxia de anemias, principalmente para gestantes. Além disso, muitas apresentações são coloridas, semelhantes a balas, às vezes com sabor agradável e, desta forma, atraentes à curiosidade infantil. Por último, a população em geral e muitos profissionais da área de saúde não reconhecem a potencial gravidade do produto, considerando-o inofensivo.

A redução do número de intoxicações nos EUA foi fruto de medidas que dificultam a exposição aos produtos: frascos com tarjas de alerta, condicionamento de baixas doses, embalagens com dispositivos "à prova de crianças" e apresentações menos atraentes e saborosas.

As apresentações infantis têm baixa concentração de ferro elemento. Fórmulas para adultos ou polivitamínicos acrescidos de ferro (habitualmente não prescritos por médicos) contêm mais quantidade desse metal, representando, por isto, mais alto risco. O sulfato ferroso é a forma mais comum e barata, sendo, portanto, a apresentação mais frequentemente envolvida em superdosagens. Porém, sais como gluconato e fumarato também estão envolvidos em intoxicações. Formulações à base de carbonato ou de complexo polissacarídeo de ferro,

embora apresentem alto percentual de ferro elemento, não são relatadas como agentes em intoxicações graves, devido à sua absorção limitada.

Quadro 27.1 Produtos farmacêuticos que contêm ferro

Produtos farmacêuticos que contêm ferro
Anemix®
Biotônico Fontoura®
Combiron®
Dayvit®
Ferrini Fólico®
Ferrocomplex®
Ferrotrat 500®
Ferrotrat B12 Plus®
Folifer®
Hematiase B12®
Hepavitose®
Iberin Fólico®
Iberol®
Iloban® cápsulas
Lomfer®
Myrafer®
Neutrofer Fólico®
Neutrofer Neonatal®
Noripurum®
Novofer®
Nutrimaiz SM®
Sulfato Ferroso
Sulferrol®
Tônico Blumen®
Tônico Vital®
Ultrafer® xarope
Vi-Ferrin®
Vitônico®
Entre outros

Existem várias outras associações e, na dúvida, deve-se confirmar a composição do produto em informações prestadas pelo fabricante.

Sempre que a intoxicação por sais de ferro for suspeitada em uma criança, as outras crianças da casa ou do grupo devem ser investigadas. Isto pode prevenir resultados trágicos de intoxicações não suspeitadas e só constatadas tardiamente.

FARMACOLOGIA

O ferro da dieta é absorvido no duodeno e jejuno superior e a biodisponibilidade é bastante semelhante, comparando-se os sais de ferro mais comuns. O pico de concentração sérica situa-se entre quatro e seis horas e a meia-vida é de seis horas (podendo variar para as diferentes apresentações).

Em condições normais, a absorção é um processo ativo, dependente de um receptor. Essa dependência age como fator limitante e regula a concentração do metal no organismo, o que é particularmente importante, uma vez que não existem mecanismos fisiológicos para o aumento da sua excreção. Durante a ingestão maciça, o processo se torna saturado, mas o ferro passa a ser absorvido passivamente a partir de gradiente de concentração. Além disto, a mucosa intestinal lesada permite mais absorção do metal, o que pode ocorrer ao longo de todo o intestino.

A dose tóxica do ferro é controversa e os valores mais bem-estabelecidos na literatura dizem respeito às crianças. Considera-se que doses até 20 mg/kg trazem, habitualmente, efeitos leves no trato gastrintestinal (náuseas, vômitos, cólicas e diarreia). Entre 20 e 60 mg/kg observam-se repercussões locais e sistêmicas, de intensidade leve a moderada, e, acima de 60 mg/kg, manifestações significativas, requerendo avaliação clínica em serviço de referência. A repercussão sistêmica mais precoce é a acidose metabólica, sendo muitas vezes a primeira indicação de mais gravidade da intoxicação. O Quadro 27.2 associa a dose ingerida e a gravidade da intoxicação. Esses dados variam de indivíduo para indivíduo, não podendo ser usados como único critério para definir a gravidade de uma vítima de intoxicação.

Quadro 27.2 Relação entre a dose ingerida e o grau de toxidade

Dose ingerida de ferro elemento	Grau de toxidade
Menor de 20 mg/kg	Sem efeitos colaterais
De 20 a 40 mg/kg	Intoxicação leve
De 40 a 60 mg/kg	Intoxicação moderada
De 60 a 150 mg/kg	Intoxicação grave
Maior que 150 mg/kg	Intoxicação potencialmente fatal

As doses potencialmente letais situam-se entre 150 e 250 mg/kg. Alguns autores argumentam que esses valores subestimam a toxicidade do ferro em adultos, relatando óbitos após ingestão de 75 a 125 mg/kg. Apesar desses relatos serem da década de 40 e 50, antes do avanço das técnicas de reanimação e suporte de vida, considera-se que qualquer ingestão de 1,5 g de ferro elemento mereça atenção especial, já que o organismo humano não é capaz de manipular e eliminar grandes quantidades de ferro.

É de importância fundamental a estimativa da dosagem ingerida por quilograma de peso corpóreo. Para tal, deve-se saber a quantidade de ferro elemento na apresentação e o número aproximado de unidades ingeridas.

Exemplo: uma criança com 10 kg ingeriu 15 comprimidos de 300 mg de sulfato ferroso hidratado, que contém 20% de ferro elemento:

- **dose por comprimido:** 300 mg x 20% = 60 mg de ferro elemento;
- **dose total ingerida:** 15 (comprimidos) x 60 mg = 900 mg;
- **dose por kg de peso corporal:** 900 mg/10 kg = 90 mg/kg de peso corporal.

O ferro em excesso leva à formação de radicais livres, que lesam as moléculas celulares. Seu efeito corrosivo é questionável. Os danos locais resultam, provavelmente, da ação dos radicais livres, que levam à necrose por coagulação, com agregação de plaquetas e sangramento do trato gastrintestinal (TGI).

A toxicidade sistêmica ocorre quando o ferro é transportado até os órgãos-alvo, como o fígado e o coração. A porção não ligada à transferrina é rapidamente captada pelo fígado, o que coloca esse órgão sob particular risco de lesão. (Quadro 27.3).

Quadro 27.3 Conteúdo de ferro elemento nas principais apresentações disponíveis no Brasil

Apresentação	Ferro elemento (%)
Sulfato ferroso seco	30
Sulfato ferroso hidratado	20
Gluconato ferroso	12
Fumarato ferroso	33
Lactato ferroso	19
Cloreto ferroso	28
Ferrocolinato ferroso	13

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da intoxicação por ferro pode ser dividida em cinco fases. A progressão dos sinais e sintomas pode ocorrer rapidamente, de acordo com a quantidade ingerida. Desta forma, a determinação da fase em que o paciente se encontra deve ser estabelecida levando-se em conta principalmente as manifestações clínicas presentes e não apenas o tempo decorrido desde a ingestão.

FASE I (30 MIN A 6 HORAS APÓS A INGESTÃO) – TOXICIDADE GASTRINTESTINAL

É a apresentação mais comum, inicia-se usualmente 30 minutos após a ingestão e caracteriza-se por efeitos agudos do TGI, como náuseas, dor abdominal, vômitos, diarreia, hematêmese, hematoquesia e melena.

Os vômitos são os indicadores mais sensíveis de ingestão grave. Sua aparência, assim como das fezes, é variável entre cinza escura, verde e negra, dependendo das drágeas de ferro dissolvidas. Muitos pacientes com intoxicações leves ou moderadas não progridem além desse estágio, com resolução dos sintomas em seis a oito horas. Em contrapartida, em intoxicações graves, alterações cardiovasculares podem estar presentes já nessa fase, como taquicardia, palidez e hipotensão, secundárias à hipovolemia. Podem acontecer, ainda, manifestações do sistema nervoso central, como letargia e coma.

Se após seis horas da ingestão presumida nenhum sinal ou sintoma do trato gastointestinal surgir, é improvável que o paciente venha a desenvolver toxicidade. Caso a fórmula ingerida tenha liberação prolongada, intervalos de segurança mais longos deverão ser considerados, devendo-se consultar o tempo de meia-vida descrito.

FASE II (6 A 24 HORAS APÓS A INGESTÃO) – FALSA MELHORA OU FASE DE LATÊNCIA

Essa fase é caracterizada por resolução transitória dos sintomas do TGI e da instabilidade cardiovascular (caso a reposição volêmica tenha sido adequada). A melhora dos sintomas é atribuída à redistribuição do ferro, principalmente para o sistema retículo-endotelial e para os hepatócitos e ao tempo necessário para que o acometimento sistêmico se torne evidente.

Trata-se de uma armadilha no acompanhamento do paciente intoxicado por ferro. Alguns podem receber alta equivocadamente nessa fase. E ela, em geral, está ausente nos casos mais graves.

Um exame mais cuidadoso, no entanto, pode evidenciar sinais sutis de choque ou acidose metabólica nesse período, como taquicardia, temperatura discretamente diminuída nas extremidades, oligúria ou taquipneia. Os pacientes apresentam, ainda, fraqueza inespecífica.

FASE III (24 A 48 HORAS) – MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

Nessa fase, predominam alterações sistêmicas graves (ameaçadoras à vida), mas somente baixo percentual de pacientes as atingirá.

O choque circulatório pode ser precoce (surgimento em poucas horas) ou pode levar vários dias para se manifestar. Sua patogênese é complexa e não está completamente estabelecida. Acredita-se que tenha componentes hipovolêmico, distributivo e cardiogênico, e não uma única etiologia.

A instabilidade hemodinâmica, que surge logo após a ingestão, é provavelmente hipovolêmica, secundária à perda por sangramento no TGI, vômitos, diarreia e perda para o terceiro espaço, por alteração da permeabilidade capilar. Coagulopatia precoce associada à hiperferremia pode agravar o sangramento.

O ferro livre inibe a conversão de fibrinogênio em fibrina, resultando em alteração precoce na coagulação. Também tem sido descrita produção diminuída de trombina, plaquetopenia, hipoprotrombinemia e distúrbios na síntese de várias etapas da cascata de coagulação. Em fase mais tardia, há síntese deficiente de fatores de coagulação, resultado da hepatoxicidade.

O choque distributivo depende da absorção do ferro e, usualmente, ocorre após o hipovolêmico. Acredita-se que ocorra redução da resistência vascular sistêmica causada pelo ferro, pela ferritina ou pela liberação de substâncias vasoativas.

O choque cardiogênico usualmente é verificado em fase mais tardia, uma vez que o efeito tóxico do ferro depende de seu acúmulo no interior das células miocárdicas, levando à degeneração gordurosa do coração.

Assim, o tempo de surgimento do choque pode ser útil na elucidação da causa, mas deve-se sempre considerar mais de um fator envolvido.

A acidose da intoxicação por ferro é habitualmente discutida com o choque circulatório, mas é apenas parcialmente gerada pelo déficit de perfusão e, usualmente, o precede. Esse distúrbio metabólico pode ser profundo, necessitando de grandes reposições de bicarbonato. Após a capacidade plasmática de ligação do ferro ser ultrapassada, o íon férrico começa a ser hidratado; a hidratação de cada íon gera três prótons H+, levando à intensa acidose.

O ferro também interfere no metabolismo oxidativo intracelular, aumentando a produção de ácidos orgânicos. Por último, uma vez estabelecido o choque, a hipoperfusão leva ao metabolismo anaeróbico, com consequente acidose lática.

As manifestações neurológicas são, provavelmente, resultado das manifestações sistêmicas de hipoperfusão, da acidose metabólica, da toxicidade hepática e da coagulopatia. O ferro pode também causar edema cerebral por mecanismo desconhecido, que se manifesta por letargia, convulsões e coma.

FASE IV (48 A 96 HORAS) – HEPATOTOXICIDADE

A hepatotoxicidade é a segunda causa de morte na intoxicação por ferro, ficando atrás apenas do choque circulatório. Seu início é imprevisível, podendo surgir a qualquer momento durante as primeiras 96 horas após a ingestão (sendo pouco frequente nas primeiras 24 horas), mas se acentua após o período de hipoperfusão. Ela se manifesta pela elevação das concentrações séricas de bilirrubinas, hipoglicemia, hiperamonemia, defeitos de coagulação e, por último, encefalopatia. Sua etiologia é atribuída à grande concentração do ferro no sistema retículo-endotelial, no qual a produção de radicais livres, catalisada pelo ferro, leva à peroxidação lipídica das membranas mitocondriais hepáticas e morte celular.

FASE V (DUAS A OITO SEMANAS APÓS A INGESTÃO) – OBSTRUÇÕES E ESTENOSES DO TGI

Retrações cicatriciais do TGI podem surgir nos pacientes que sobrevivem ao acometimento sistêmico grave ou mesmo nos que não desenvolvem toxicidade sistêmica, podendo levar à estenose de piloro (mais comum), no antro ou intestino delgado. Os vômitos são a manifestação inicial dessas sequelas tardias. Pode surgir ainda cirrose hepática, raramente.

INTOXICAÇÃO DURANTE A GRAVIDEZ

A intoxicação intencional durante a gravidez é muito frequente, provavelmente devido aos fatores estressantes associados a esse estado e à grande disponibilidade do fármaco.

As consequências para a gestante não diferem em relação a outros pacientes, mas o feto desfruta de relativa proteção, uma vez que a passagem transplacentária do ferro é processo saturável, que não ocorre de outra forma quando atingido seu limite. As bases do tratamento são as mesmas e o bem-estar da mulher tem prioridade em relação ao feto. Para o cálculo da dose ingerida, deverá ser utilizado o peso pré-concepcional da gestante. A deferoxamina deve ser utilizada quando indicada, uma vez que os benefícios potenciais superam os riscos teratogênicos.

EXAMES COMPLEMENTARES

A radiografia simples de abdome pode ser utilizada para confirmar a ingestão e estimar a quantidade e a localização do ferro ingerido (Figura 27.1). Comprimidos intactos, parcialmente fragmentados ou macerados podem ser visualizados no estômago, intestino delgado ou intestino grosso. Algumas vezes, os comprimidos podem ficar incrustados na parede gástrica, formando grandes massas radiopacas ou concentrações de pílulas fortemente aderidas, requerendo remoção endoscópica ou cirúrgica.

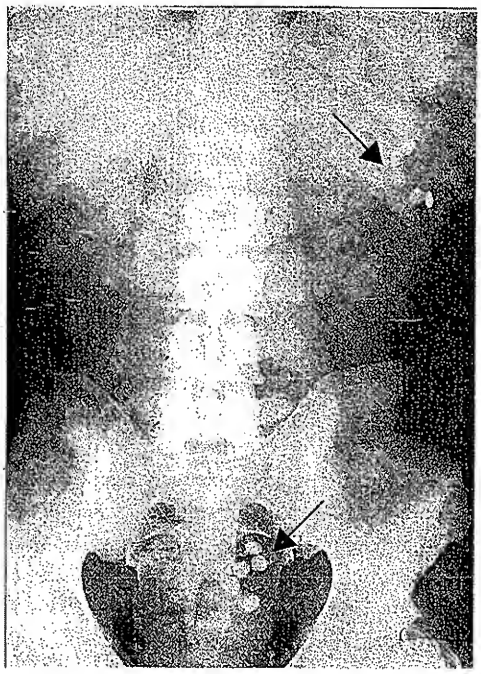


Figura 27.1 Radiografia de abdome. Drágeas de sulfato ferroso.

A ausência de imagem não descarta a ingestão. Alguns fatores podem dificultar ou impedir a visualização do ferro: alimentos no estômago, ingestão

de formas líquidas, mastigáveis ou com pequena concentração de ferro e o tempo decorrido entre a ingestão e a realização do exame. Habitualmente, após duas horas da ingestão, a maioria das apresentações não é mais visível, mas é possível evidenciar, em significativo número de pacientes, material radiopaco no intestino até 24 horas após a ingestão.

A radiografia também pode ser usada para avaliar a eficácia da descontaminação gástrica e, portanto, deve ser repetida após o procedimento escolhido.

A endoscopia digestiva alta está indicada em alguns casos em que a etiologia do sangramento do TGI não está bem-definida ou em casos de hemorragia maciça, assim que o paciente estiver estabilizado.

A dosagem sérica de ferro é o exame mais importante. Ela pode confirmar a ingestão, orientar a abordagem e dar informações prognósticas. O valor normal varia de 50 a 175 mcg/dL. Habitualmente, concentrações abaixo de 350 mcg/dL, desde que coletadas após o pico sérico (quatro a seis horas), estão associadas a manifestações sistêmicas leves. Porém, pode haver alterações significativas do TGI, mesmo com níveis séricos considerados normais. Concentrações superiores a 500 mcg/dL são consideradas tóxicas. Pacientes com valores intermediários exigem avaliação clínica rigorosa e outros exames complementares para definição sobre o uso do quelante.

Dosagens acima de 1.000 mcg/dL estão comumente associadas à intoxicação grave, com choque, acidose profunda, hepatotoxicidade, coma e morte. É esperada mortalidade próxima de 100% para níveis acima de 1.800 mcg/dL.

O momento da dosagem sérica é muito importante. Níveis máximos são esperados quatro a seis horas após a ingestão de comprimidos convencionais, mas podem ocorrer várias horas depois para outras formas de apresentação ou mesmo em duas horas para fórmulas infantis.

Como na maioria das vezes não é possível definir a forma ingerida, dosagens seriadas devem ser feitas até que o valor máximo seja estabelecido – especialmente se o último valor se situar entre 300 e 500 mcg/dL ou se já houver manifestações clínicas.

Nesse momento, a radiografia de abdome pode ser útil. Se muitas drágeas ainda são vistas, presume-se que os níveis séricos ainda estejam em ascensão. Porém, a inexistência de imagem não garante que se atingiu a concentração sérica máxima.

É importante lembrar que o tratamento com deferoxamina (DFO) pode levar a dosagens de ferro falsamente baixas. Assim, deve-se coletar material para exame antes de se iniciar o tratamento, sem atrasar o início da infusão da droga. Se isto não for possível, o laboratório deve ser informado que o paciente está recebendo DFO, assim como nas coletas seguintes, quando a droga certamente já estará sendo infundida.

Durante essa fase, somente a espectrofotometria por absorção atômica é confiável, enquanto os métodos cromogênicos tradicionais estão alterados.

O frasco onde o material será coletado também pode falsear o exame. Caso não esteja livre de quaisquer substâncias, pode demonstrar nível acima do real.

As concentrações séricas nem sempre se correlacionam com a gravidade ou o estágio clínico da intoxicação, porque é o componente intracelular, e não o ferro livre circulante, responsável pela toxicidade sistêmica.

Desta forma, o nível sérico obtido após seis horas da ingestão pode ser normal e inadequadamente interpretado como não tóxico diante de ingestão potencialmente grave, devido à distribuição intracelular do ferro que, nesse momento, já ocorreu.

Como regra, deve-se dosar o nível sérico de ferro em todo paciente com:

- ingestão igual ou acima de 40 mg/kg de ferro elemento;
- ingestão intencional;
- ingestão de dose desconhecida.

Outros exames laboratoriais têm sido associados para se tentar predizer a toxicidade pelo ferro, quando a dosagem do nível sérico do metal não está disponível. Alguns trabalhos sugerem que a leucocitose (acima de 15.000), hiperglicemia (> 150 mg/dL), aumento do hematócrito e pH abaixo de 7,2 indicam quadros moderados ou graves. Outros estudos não confirmaram o valor preditivo desses exames que, por isto, são empregados como exames coadjuvantes, devendo-se basear mais nas manifestações apresentadas pelo paciente.

A gasometria arterial deve ser feita precocemente, porque a acidose metabólica é o primeiro indicador de toxicidade significativa. Novas gasometrias serão pedidas conforme os valores anteriores, a evolução clínica e as correções instituídas. O pH abaixo de 7,3 é indicativo de intoxicação grave e requer internação em unidade de tratamento intensivo.

OUTROS EXAMES IMPORTANTES

Eletrólitos séricos – os vômitos, a diarreia e a acidose metabólica podem levar a alterações hidroeletrolíticas.

Hematócrito – não é bom indicador para perdas sanguíneas agudas, pois pode levar seis a oito horas para refleti-las. Sua elevação, porém, pode sugerir perda de líquido intravascular por aumento da permeabilidade capilar, com hemoconcentração.

Provas de coagulação – o tempo e a atividade de protrombina, o tempo de tromboplastina parcial e o fibrinogênio podem estar alterados devido à hepatotoxicidade do ferro.

Função hepática – deve-se dosar as bilirrubinas, a glicemia, a atividade de protrombina, as aminotransferases e a amônia, se possível. Esperam-se alterações compatíveis com hepatotoxicidade entre o terceiro e o quarto dia.

Função renal – a ureia e a creatinina devem ser dosadas regularmente, especialmente durante a infusão de DFO, devido aos riscos de insuficiência renal aguda.

Esses exames devem ser feitos à admissão (levando-se em conta a idade, o quadro clínico e a gravidade de cada caso) e repetidos nos dias que se seguem ou de acordo com a necessidade, para reavaliação do paciente. Recomenda-se pedir também tipagem sanguínea, prova cruzada e fazer reserva de concentrado de hemácias, de plaquetas e de plasma fresco congelado (para os casos potencialmente graves).

Acreditava-se que níveis séricos de ferro menores que a capacidade total de ligação do ferro (CTLF) representava baixo risco de toxicidade, uma vez que todo o ferro circulante estaria ligado às proteínas do plasma, não existindo ferro livre, que é o responsável pela toxicidade sistêmica. Contudo, o método empregado para dosagem da CTLF é alterado pela exposição a grandes quantidades de ferro e DFO, tornando os resultados falsamente elevados. Desta forma, o resultado desse exame não tem aplicação prática.

Em intoxicações intencionais, a existência de outras substâncias deve ser pesquisada, podendo ser adicionados outros exames complementares que avaliem suas repercussões sistêmicas.

PROVA DE QUELAÇÃO

O teste com deferoxamina era outro método utilizado para se tentar confirmar a presença de ferro livre no plasma. Consiste na administração de uma dose de DFO que, se houver ferro livre circulante, se combinará com ele, sendo excretada como feroxamina (DFO + Fe) na urina. Sua detecção na urina é sugerida pela cor de vinho *rosé* e indica quelação. Uma limitação é que a urina pode não se alterar mesmo diante de níveis séricos elevados de ferro e a coloração da urina é um dado subjetivo, sujeito a muitas variáveis. Ele não é mais recomendado para definir sobre a quelação com deferoxamina.

TRATAMENTO

As medidas de suporte de vida seguem as mesmas prioridades para a maioria das emergências médicas (proteção de vias aéreas, ventilação e canulação de duas veias periféricas para administração de volume e antídotos), conforme detalhado no capítulo "Abordagem inicial ao paciente intoxicado".

- a indução de vômitos (mecânica, preferencialmente, ou com uso de solução emetizante) está indicada para ingestões entre 20 e 60 mg/kg, desde que não haja contraindicações, como alteração do estado de consciência e ingestão concomitante de produtos cáusticos. A indução deve ser feita ainda no ambiente domiciliar, o mais precocemente possível. Induções com uso de solução emetizante deverão ser realizadas apenas em serviços de saúde. Se a dose estimada for superior a 40 mg/kg, o paciente deverá ser encaminhado para serviço de referência;
- a lavagem gástrica está indicada na ingestão a partir de 60 mg/kg, em qualquer ingestão intencional, nos pacientes que não tenham vomitado ou nos que tenham parte de drágeas no estômago detectadas pela radiografia de abdome. Sua eficácia é limitada, pelo tamanho dos comprimidos e, por isto, a sonda nasogástrica ou orogástrica deve ser o mais calibrosa possível. A lavagem é feita com solução salina a 0,9%. A adição de substâncias alcalinizantes ou quelantes à solução de lavagem não mostrou benefícios e é contraindicada, sendo que as primeiras podem causar distúrbios

hidroeletrolíticos e metabólicos graves. Após os vômitos ou a lavagem gástrica, nova radiografia de abdome deve ser obtida a fim de se avaliar a eficácia das medidas e a necessidade de repetição;

- o carvão ativado não é utilizado, por não adsorver o ferro;
- a irrigação intestinal é recomendada por muitos autores para descontaminação primária do TGI. O produto utilizado é o polietilenoglicol, infundido através de sonda nasogástrica, na velocidade de 0,5 L/h para crianças abaixo de seis anos e entre 1,5 e 2 L/h para adolescentes e adultos. O procedimento está indicado para pacientes que ingeriram mais de 60 mg/kg, dose total de 1 g, e com comprimidos distalmente ao piloro à radiografia de abdome realizada após a lavagem gástrica. Os pacientes que receberam solução emetizante não toleram a técnica. São contraindicações para o procedimento: hemorragias significativas do TGI, obstrução intestinal, perfuração ou íleo adinâmico. A metoclopramida pode ser utilizada como antiemético e como acelerador do trânsito intestinal. Parâmetros utilizados para a interrupção da medicação são: a eliminação de líquido claro pelo ânus, melhora do estado clínico e ausência ou redução significativa do número de cápsulas após a repetição da radiografia;
- se, apesar das medidas de descontaminação, o objetivo não for atingido, deve-se considerar remoção endoscópica ou mesmo por gastrostomia (em caso de formação de bezoar), levando-se em conta a dose ingerida, a imagem radiológica, os sinais clínicos e níveis séricos em constante elevação.

QUELAÇÃO COM DEFEROXAMINA

A deferoxamina é o quelante do ferro mais potente e específico, com mais afinidade por ele do que por zinco, cálcio, magnésio e cobre. Também possui mais afinidade pelo ferro que a transferrina, sendo capaz de removê-lo dela, mas não da hemoglobina e da mioglobina.

A DFO é sintetizada a partir da remoção do íon férrico central da ferioxamina B (FO), obtida do microrganismo *Streptomyces pilosis*, na qual funciona como fator de crescimento.

Apesar de a DFO ser o tratamento específico para a intoxicação por ferro, é importante determinar o nível de eficácia esperado quando se emprega um antídoto. Ao contrário de outros antídotos com eficácia de quase 100%, a DFO é apenas um coadjuvante na terapia suportiva. Esta, sim, a pedra angular no tratamento da intoxicação por ferro.

A eficácia da droga é influenciada pelo momento de sua utilização. Assim, mesmo com a demonstração em estudos experimentais que a DFO pode remover ferro das células miocárdicas e reverter a peroxidação lipídica induzida, a sua principal ação se dá a partir da ligação ao ferro livre circulante, com formação de FO, que é então eliminada pelos rins. Após 24 horas da ingestão, quase todo o ferro livre já foi depositado nos tecidos, o que causará toxicidade e reduzirá muito o impacto terapêutico da DFO.

Não há consenso em relação às indicações, a melhor via de administração, a dose e a duração do tratamento. Têm-se utilizado as seguintes indicações para o uso da DFO:

- níveis séricos ≥ 450 mcg/dL, quando a coleta do material for realizada no pico sérico do ferro;
- sintomas clínicos significativos e alterações laboratoriais: letargia, coma, hipovolemia, acidose metabólica (pH < 7,3), aumento do hematócrito, hiperglicemia (glicemia > 150 mg/dL), leucocitose (> 15.000/mm3) e coagulopatia;
- radiografias abdominais demonstrando significativo número de pílulas, apesar das tentativas de descontaminação gastrintestinal;
- níveis séricos entre 350 e 450 mcg/dL e sintomas clínicos persistentes (vômitos, diarreia, dor abdominal intensa).

COMO ADMINISTRAR A DEFEROXAMINA

A via intramuscular não é recomendada, porque é dolorosa e menos eficaz que a intravenosa. A DFO é encontrada em frascos com 500 mg. A diluição deve ser feita com 100 mL de solução salina a 0,9%, com concentração de 5 mg de DFO em cada 1 mL de solução. A infusão é iniciada lentamente, chegando a 15 mg/kg/h, devendo ser realizada após garantir-se volume intravascular adequado. Hipovolemia durante a infusão aumenta o risco de lesão renal. Há relatos de uso de infusão mais alta, de até 35 mg/kg/h, baseando-se na gravidade do quadro clínico, mas essa taxa de infusão é controversa, uma

vez que velocidades mais altas de infusão estão relacionadas à hipotensão.

Sonda vesical deve ser posicionada para monitoração do débito urinário e da coloração da urina. A eliminação do ferro quelado colore a urina ("cor-de-tijolo", alaranjado). A ausência da cor típica é um dos parâmetros utilizados para suspensão da quelação. A evolução do nível sérico é outro indicador.

A redução da velocidade de infusão deve ser considerada em caso de necessidade de administração de deferoxamina por mais de 24 horas e o uso prolongado do quelante é desaconselhado, pelo risco associado a efeitos colaterais no sistema respiratório.

Sinais de recorrência das manifestações da intoxicação por ferro podem surgir duas a três horas após a interrupção da droga.

RISCOS E EFEITOS ADVERSOS

Hipotensão – é relacionada à velocidade de infusão e, provavelmente, à liberação de histamina. Assim, existem recomendações de que a velocidade máxima de administração seja de 15 mg/kg/h. Como essa recomendação é empírica, ajusta-se a dose de acordo com a gravidade clínica e o desenvolvimento de hipotensão, até o máximo de 35 mg/kg/h ou 6 g/dia (20 g em casos muito graves). Também não há embasamento na literatura para uso prévio de anti-histamínicos.

A infusão contínua de DFO por mais de 24 horas tem sido associada ao desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SARA). O termo refere-se à afecção que se caracteriza por aumento da permeabilidade alvéolo-capilar, levando a edema pulmonar não cardiogênico, com hipoxemia progressiva e refratária à crescente oferta de oxigênio. A imagem radiológica evolui do normal até consolidações alveolares que podem abranger os quatro quadrantes pulmonares. Apesar de altos parâmetros de ventilação mecânica, o óbito pode ocorrer por hipoxemia e/ou por efeitos adversos causados pela estratégia ventilatória, como pneumotórax e choque circulatório. No caso da DFO, o mecanismo causador de lesão seria a geração de radicais livres e estaria relacionado com o tempo prolongado de infusão. A validade dessa associação permanece controversa, já que o ferro isoladamente poderia ser o responsável pela lesão, uma vez que também leva à formação de radicais livres. A possibilidade de induzir SARA não deve limitar o uso da DFO em pacientes com intoxicação grave, mas a complicação pode ser prevenida ou minimizada pelo tratamento de suporte agressivo, pela monitorização cuidadosa e pelo uso da droga pelo menor tempo possível.

- **toxicidade ocular**: existem relatos de lesão ocular em pacientes com doenças crônicas (talassemia, artrite reumatoide e insuficiência renal), que utilizam o medicamento por período prolongado. É usualmente reversível;
- **ototoxicidade**: também mais comum no uso crônico;
- **infecção**: casos de sepse por *Yersinia enterocolítica* têm sido relatados em pacientes recebendo DFO. Acredita-se que a FO aja como facilitador do crescimento bacteriano, pela doação do ferro para o microrganismo.

Outros quelantes para o ferro, como a deferiprona, quelantes lipofílicos e, mais recentemente, o deferasirox, estão sendo desenvolvidos, mas seu uso tem sido feito principalmente nas sobrecargas crônicas de ferro e nenhum deles foi utilizado em sobrecargas agudas.

MEDIDAS PARA AUMENTAR EXCREÇÃO

O uso de medidas para aumentar a excreção não é consensual, mas pode apresentar bons resultados em intoxicações extremas, com doses letais, em que os níveis séricos após o uso da deferoxamina ainda apresentam risco de morte. Sempre que essas medidas forem consideradas, deverão ser discutidas com especialistas do centro de intoxicações mais próximo.

A hemodiálise não está recomendada para remoção do ferro, porque este se distribui rapidamente para os tecidos ou se liga à transferrina e a outras proteínas plasmáticas. Contudo, em caso de insuficiência renal durante o tratamento com DFO, a remoção extracorpórea da FO está recomendada devido à sua possível toxicidade.

A exsanguineotransfusão, teoricamente, seria útil na remoção do ferro livre ou ligado às proteínas plasmáticas e há relatos bem-sucedidos no uso precoce dessa técnica em casos que a concentração sé-

rica de ferro superava os limites de quelação da deferoxamina. Porém, essa medida não atua no metal já depositado nos tecidos, o que limita sua eficácia.

Até o momento, nenhuma dessas técnicas demonstrou melhorar a morbidade ou a mortalidade da intoxicação por ferro, sendo consideradas medidas novas, nem sempre confiáveis. Além disso, o risco de efeitos colaterais com seu uso é alto e inclui sangramento e instabilidade hemodinâmica, o que pode piorar consideravelmente o estado clínico do paciente.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO

A maioria dos pacientes chega à sala de emergência ainda com sinais clínicos leves. Aqueles admitidos já com instabilidade respiratória, hemodinâmica ou neurológica não deixam dúvidas quanto à indicação de terapia intensiva. Em relação aos demais, deve-se considerar a internação em unidade de cuidados intensivos ou semi-intensivos a partir dos seguintes critérios:

- ingestão entre 45 e 60 mg/kg de ferro elemento para crianças e entre 2 e 3 g para adultos;
- imagem radiológica evidenciando 0,75 a um comprimido/kg de peso corpóreo para crianças e entre 33 e 50 comprimidos para adultos;
- nível sérico de ferro acima de 750 mcg/dL;
- pH arterial abaixo de 7,30.

PROGNÓSTICO

A apresentação inicial com choque e letargia é sinal de mau prognóstico. Alguns relatos, com alta prevalência de pacientes em choque ou coma, mostraram mortalidade entre 20 e 40%.

Os pacientes que não apresentam coma têm mais probabilidade de sobreviver. A mortalidade geral é de aproximadamente 2 a 3%.

Em alguns trabalhos experimentais, as taxas de sobrevida estavam diretamente relacionadas com a demora na administração da deferoxamina. (Figura 27.2).

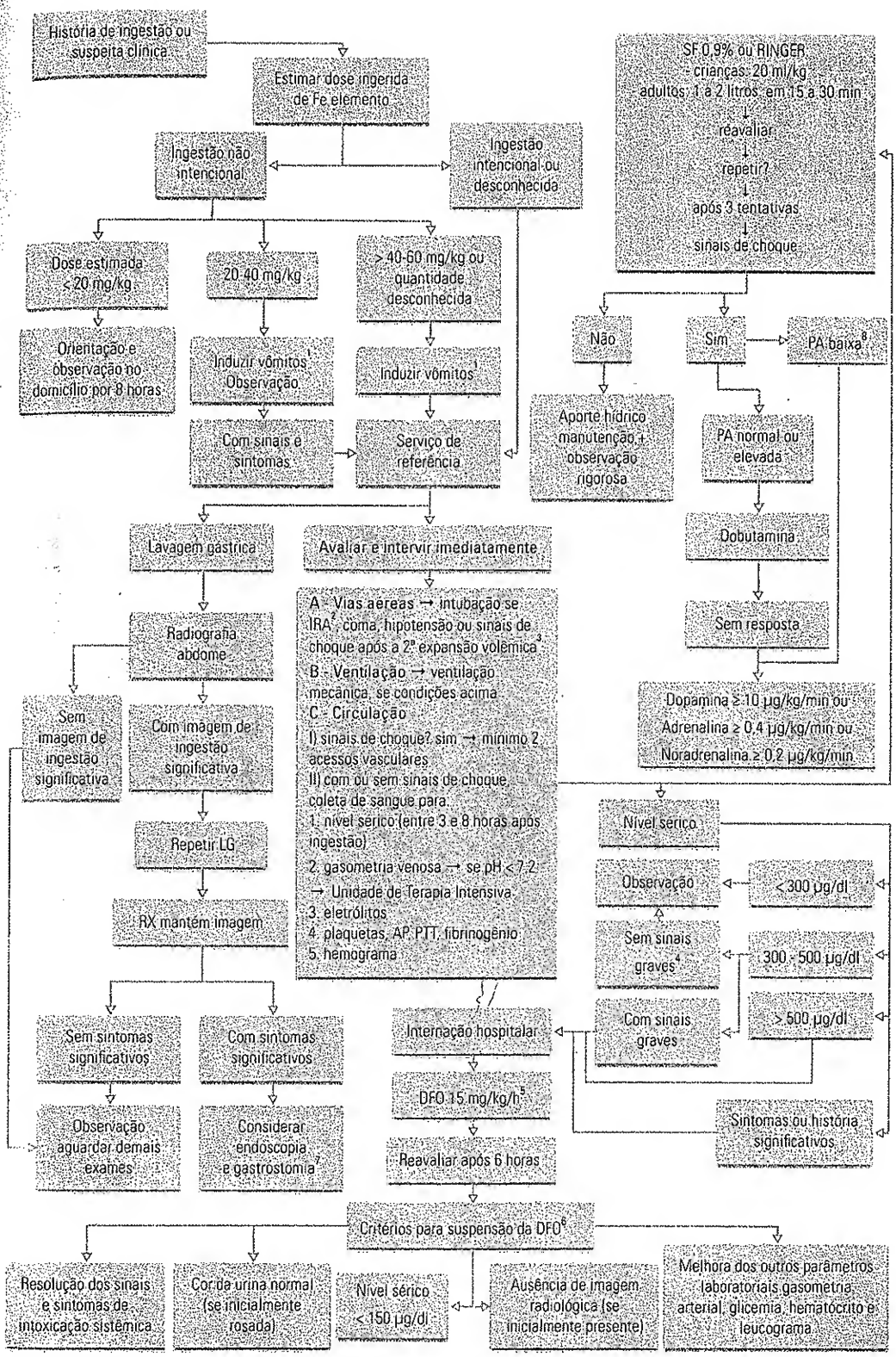


Figura 27.2 Abordagem do paciente intoxicado por ferro.

Observações da Figura 27.2

1. Se não houve vômitos espontâneos, utilizar métodos mecânicos ou solução emetizante, exceto se contra-indicações.
2. IRA = insuficiência respiratória aguda
3. Taquicardia, extremidades frias, pulsos finos, alterações de comportamento ou consciência, oligúria, acidose lática. Não esperar por hipotensão para reconhecer o choque.
4. Apenas sintomas do TGI e sem sangramento significativo.
5. Iniciar com 15 mg/kg/h. Aumentar a dose de acordo com a severidade clínica e desenvolvimento de hipotensão (máx. 30 mg/kg/h). Garantir volemia adequada.
6. Todos os quatro critérios devem estar presentes antes da suspensão da deferoxamina.
7. Principalmente se nível sérico > 500 µg/dL e ascendente.
8. Pressão sistólica < 90 ou < percentil 5 para crianças.

REFERÊNCIAS

1. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., *et al.* 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2009 Dec;47(10):911-1084.
2. Andrade Filho A. Intoxicações Exógenas mais Frequentes. In Ratton JLA. Medicina Intensiva. Rio de Janeiro:Editora Atheneu, 1997:556-573.
3. Bosse GM. Conservative management of patients with moderately elevated serum iron levels. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1995;33(2):135-40.
4. Cantwell GP, Weisman RS. Poisoning. In: Nichols DG. Rogers' Textbook of pediatric intensive care. Fourth Edition: Philadelphia, Lippincott Willians & Wilkins, 2008: 441-465.
5. Cheney K, Gumbiner C, Benson B, *et al.* Survival after a severe iron poisoning treated with intermittent infusions of deferoxamine. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1995;33(1):61-6.
6. Gold H, Cattell M. A review of the toxicity of iron compounds. Am J Med Sci 1955; Nov:558-571.
7. Perrone J. Iron. In Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS *et al.* Goldfranks Toxicologic Emergencies. Norwalk:Appleton & Lange, 2006:629-637.
8. Manoguerra AS, Erdman AR, Booze LL, *et al.* Iron ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2005;43(6):553-70.
9. Madiwale T, Liebelt E. Iron: not a benign therapeutic drug. Curr Opin Pediatr. 2006 Apr;18(2):174-9.
10. Helfer RE, Rodgerson DO. The effect of deferoxamine on the determination of serum iron and iron-binding capacity. J Pediatr. 1966 May;68(5):804-6.
11. Hillman RS. Hematopoietic Agents. In Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York:McGraw-Hill, 1996:1317-1340.
12. Howland MA. Risks of parenteral deferoxamine for acute iron poisoning. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1996;34(5):491-7.
13. Jacobsen D. The relative efficacy of antidotes. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1995;33(6):705-8.
14. Khoury S, Odeh M, Oettinger M. Deferoxamine treatment for acute iron intoxication in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 1995 Oct;74(9):756-7.
15. Klaassen CD. Heavy Metals and Heavy-metal Antagonists. In Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmaco-logical Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996:1349-1371.
16. Liebelt EL Iron. In Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Philadel-phia:WB Saunders, 1998:757-766.
17. McGuigan MA. Acute iron poisoning. Pediatr Ann. 1996 Jan;25(1):33-8.
18. Palatnick W, Tenenbein M. Leukocytosis, hyperglycemia, vomiting, and positive X-rays are not indicators of severity of iron overdose in adults. Am J Emerg Med. 1996 Sep;14(5):454-5.
19. Milne C, Petros A. The use of haemofiltration for severe iron overdose. Arch Dis Child. 2010 Jun;95(6):482-3.
20. Schiavone FM. Metals: Iron Intoxication. In Viccellio P. Emergency Toxicology. Phila-delphia: Lippincott-Raven, 1998:391-400.
21. Carlsson M, Cortes D, Jepsen S, *et al.* Severe iron intoxication treated with exchange transfusion. Arch Dis Child. 2008 Apr;93(4):321-2.
22. Carlsson M, Cortes D, Jepsen S, *et al.* Severe iron intoxication treated with exchange transfusion. Arch Dis Child. 2008 Apr;93(4):321-2.

23. Tenenbein M. Benefits of parenteral deferoxamine for acute iron poisoning. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1996;34(5):485-9.

24. Tenenbein M. Iron poisoning. In Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB. Intensive Care Medicine. 3rd ed. Boston:Little, Brown and Company, 1996:1610-1616.

25. Venturelli J, Kwee Y, Morris N, *et al.* Gastrotomy in the management of acute iron poisoning. J Pediatr. 1982 May;100(5):768-9.

26. Westlin WF. Deferoxamine in the treatment of acute iron poisoning. Clinical experiences with 172 children. Clin Pediatr (Phila). 1966 Sep;5(9):531-5.

27. Woo OF. Iron. In Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. Stanford:Appleton & Lange, 1999:192-194.

lo
a
lu
da
a e
pir
me
as e
fica
e d
ça
pel

em
sob
oco
plia
subs
gase

agu
paci
proc
com
prote
a seg
ambi
subst
dutos

Gases Tóxicos 28

Juliana Sartorelo Carneiro B. Almeida
Samir de Oliveira Sauzen

O processo de industrialização iniciado em todo o mundo a partir da segunda metade do século XIX contribuiu para a exposição populacional a diversos gases tóxicos, principalmente pela poluição do ar resultante dos produtos industriais e da emissão veicular. A exposição aguda e crônica a esses poluentes é responsável por distúrbios respiratórios e outros problemas de saúde, principalmente nos grandes centros. Nas últimas décadas, as características dos gases poluentes vêm se modificando, ocorrendo aumento de emissão do ozônio e diminuição do dióxido de enxofre. Essa mudança influencia também nos sintomas produzidos pela exposição aos poluentes na população geral.

Os acidentes com gases tóxicos são comuns em todo o mundo, porém não há dados precisos sobre sua incidência. No período de 1986 a 1997 ocorreram mais de 7.000 acidentes químicos ampliados no mundo, ou seja, exposição em massa a substâncias químicas (a maioria classificada como gases tóxicos) causadoras de sintomas agudos.

Em geral, os acidentes devido à exposição aguda a gases tóxicos ocorrem no ambiente ocupacional, já que a utilização dessas substâncias no processo produtivo industrial e na agroindústria é comum. Desse modo, o uso de equipamentos de proteção individual e coletiva é fundamental para a segurança dos trabalhadores nesses locais. No ambiente residencial também estamos expostos a substâncias tóxicas: fumaça de cigarro, tinta, produtos de limpeza, gases utilizados em aquecedores, refrigeradores e outros equipamentos são geralmente os causadores da maioria dos acidentes com gases tóxicos ocorridos no ambiente domiciliar.

Historicamente, os gases tóxicos têm inegável importância. O uso dessas substâncias como armas em guerras e ações terroristas é descrito mesmo antes da Primeira Guerra Mundial. O conhecimento que se tem hoje da toxicinética e toxidinâmica de diversas substâncias se deve às pesquisas e descobertas realizadas durante guerras em que houve exposição em massa a essas substâncias.

Neste capítulo serão abordados os principais gases de interesse médico, assim como as manifestações clínicas e manejo terapêutico das intoxicações. Algumas substâncias, mesmo sendo classificadas como gases tóxicos, serão aqui apenas citadas, pois, devido às suas particularidades e importância clínica, estarão em capítulos específicos tais como: monóxido de carbono, cianeto e hidrocarbonetos.

CLASSIFICAÇÃO

Os gases tóxicos podem ser classificados, segundo seus efeitos, em irritantes, asfixiantes simples e asfixiantes químicos. Os cálculos utilizados com mais frequência para a medição da concentração de gases tóxicos são partes por milhão (ppm) e partes por bilhão (ppb). São observados desde sintomas leves até exposições fatais, dependendo da concentração e tempo de exposição ao gás.

Este capítulo está dividido em gases tóxicos irritantes, asfixiantes e agentes utilizados como armas químicas. O Quadro 28.1 mostra a classificação das substâncias consideradas gases de acordo com o tamanho da partícula e estado físico da matéria.

GASES IRRITANTES

Os gases irritantes são substâncias de ação local que agridem principalmente o trato respiratório, as mucosas, pele e olhos e podem levar à inflamação tecidual, e consequentemente, aumentar o risco de infecções secundárias. Mesmo em concentrações baixas são percebidos pelos seres humanos. Eles podem produzir efeitos irritantes no trato respiratório superior e inferior, mas o risco principal e a localização primária dos sintomas dependem da sua solubilidade em água e da concentração à qual os indivíduos se expõem. Assim, os gases irritantes são divididos em dois grupos principais, baseado na sua solubilidade em água:

- **gases altamente solúveis**, como amônia e cloro, que são bem absorvidos pelo trato respiratório superior e rapidamente produzem efeitos nas membranas mucosas dos olhos, nariz e garganta.
- **gases menos solúveis**, como fosgênio e dióxido de nitrogênio, são lentamente absorvidos pelo trato respiratório superior e podem atingir o trato respiratório inferior, onde sua toxicidade será exercida.

DIÓXIDO DE ENXOFRE (SO_2)

Gás irritante, inflamável, solúvel em água, possui odor de ovo podre. Absorvido nas vias aéreas superiores, estimula broncoconstrição e hipersecreção brônquica e lesa as células do trato respiratório. Encontrado em combustíveis fósseis principalmente industriais. Exposição momentânea a 0,4-1,0 ppm induz a broncoconstrição. Exposição prolongada a baixas doses reduz a resistência a infecções. O limite de tolerância para o dióxido de enxofre é de 4 ppm.

Manifestações Clínicas

A exposição a esse gás manifesta-se principalmente por sintomas respiratórios, tais como: espirros, prurido nasal e na garganta, broncoespasmo, dispneia, tosse, aumento da secreção pulmonar, podendo levar, em casos extremos, à insuficiência respiratória. A exposição crônica pode resultar em pneumonias de repetição, pois o dióxido de enxofre aumenta a susceptibilidade pulmonar a infecções.

Em contato com as vias aéreas, o dióxido de enxofre se transforma em sulfito e bissulfito e é distribuído pelo corpo. Ele age de duas maneiras: estimulando a reação inflamatória por ação local, mediada principalmente pela liberação de histamina, e a partir do sulfito, interagindo com receptores sensoriais e iniciando uma broncoconstrição central (sistema parassimpático).

Quadro 28.1 Classificação das substâncias de acordo com o tamanho da partícula e estado físico

Gases: substâncias que estão no estado gasoso nas condições normais de temperatura e pressão CNTP (T = 25 °C e P = 760 mmHg). Não têm forma nem volume e tendem a se expandir indefinidamente. Exemplos: nitrogênio, hélio, oxigênio, monóxido de carbono, etc.
Vapores: fase gasosa de uma substância que nas CNTP se encontra no estado sólido. Exemplos: gasolina, querosene, naftalina.
Poeiras: aerodispersoide gerado mecanicamente, constituído por partículas sólidas formadas pela ruptura mecânica de um sólido. Exemplos: aerossol formado na moagem de rochas, no manuseio de grãos, etc.
Névoas: aerodispersoide gerado mecanicamente, constituído por partículas líquidas formadas pela ruptura mecânica de um líquido. Exemplos: aerossol formado na pulverização de agrotóxicos, na pintura tipo *spray*, etc.
Fumos: aerodispersoide gerado termicamente, constituído por partículas sólidas formadas pela condensação e solidificação de vapores produzidos pela volatilização de substâncias sólidas fundidas. Frequentemente ocorre reação química como a oxidação. Exemplos: aerossol formado na operação de soldagem de metais e na fundição de metais.
Neblina: aerodispersoide constituído por partículas líquidas geradas pela condensação de vapores de um líquido devido à saturação do ar atmosférico.
Fumaça: mistura de gases, vapores e aerodispersoide, proveniente da combustão de materiais. Exemplos: fumaça proveniente da combustão de madeira, plástico, etc.

Fonte: Modificado a partir de http://ltc.nutes.ufrj.br/toxicologia/mIX.gas.htm. Acessado em outubro/2012.

ÁCIDO SULFÚRICO E SULFETOS RELACIONADOS

Geralmente esses compostos são gerados pela queima do carvão e outros combustíveis fósseis.

Manifestações Clínicas

A exposição a esses gases gera irritação em pele e mucosas, olhos e trato respiratório. Sinais de exposição incluem: prurido ocular e cutâneo, irritação na garganta, trato respiratório superior, espirros, tosse, dispneia, broncospasmo e insuficiência respiratória.

Essa ação irritante é devida à habilidade de carrear prótons (H^+), causando dano direto às membranas ou ativando reflexos sensitivos que iniciam a inflamação. No pulmão o ácido sulfúrico aumenta a resistência à passagem do ar, levando à broncoconstrição. Asmáticos são mais sensíveis ao gás. Altera o *clearance* de partículas no pulmão, acidificação do muco com modificações em sua viscosidade e na função ciliar.

OZÔNIO

É o gás tóxico de maior interesse científico na atualidade. Suas ações sobre o pulmão estudadas isoladamente e associadas a outros gases poluentes do ambiente mostrou que a maior parte dos efeitos causados ao pulmão pela poluição tem o ozônio como o grande responsável. Exposição crônica pode levar a doenças crônico-degenerativas pulmonares. Os efeitos do ozônio incluem alterações morfológicas, funcionais, imunológicas e bioquímicas.

Manifestações Clínicas

A exposição ao ozônio manifesta-se com sinais e sintomas de irritação do aparelho respiratório tais como tosse, aumento da secreção, dispneia, broncospasmo e insuficiência respiratória.

Devido à sua baixa solubilidade em água, as partículas do ozônio penetram profundamente nos pulmões. A região centroacinar dos pulmões é a que recebe maior depósito, dos bronquíolos terminais até a região ductal proximal dos alvéolos. A maioria dos danos ocorre na parte distal dos pulmões. O mecanismo de lesão consiste na retirada de elétrons das moléculas de estruturas pulmonares pelo ozônio, um potente oxidante. Células e membranas pulmonares são constituídas por grande quantidade de gordura poli-insaturada, que possui um elétron lábil e desemparelhado que é facilmente retirado pelo ozônio, formando radicais livres que lesam o epitélio pulmonar, promovendo inflamação, reações mediadas por citocinas e macrófagos.

Queda da função pulmonar e inflamação neutrofílica são achados comuns. No asmático as reações são mais importantes.

DIÓXIDO DE NITROGÊNIO

Irritante das vias aéreas inferiores, pode produzir edema pulmonar se inalado em grandes concentrações. O dióxido de nitrogênio tem ação parecida e é um pouco menos potente que o ozônio. Ele é liberado da fermentação das silagens frescas, portanto, os trabalhadores do campo que permanecem em ambientes fechados onde ocorre a fermentação são os mais atingidos pela intoxicação. O limite de tolerância para exposição industrial do dióxido de nitrogênio é de 4 ppm. Importante poluente de ambientes fechados. Em ambientes pouco ventilados, com fogão a gás ou aquecedores a querosene o risco é considerável.

O dano pulmonar acomete mais frequentemente os bronquíolos terminais, lesões muito semelhantes às causadas pelo ozônio. Há supressão da função dos macrófagos e do *clearance* do pulmão associada à produção de citocinas.

FOSGÊNIO

O fosgênio ($COCl_2$) ou cloreto de carbonila ou cloreto de clorformila é um gás incolor, não combustível, irritante, altamente tóxico e facilmente liquefeito. Em baixas concentrações seu cheiro é descrito como semelhante ao do milho verde. Em altas concentrações, tem cheiro descrito como sufocante, forte e pungente.

Segundo a *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA – EUA), o limite de exposi-

ção máximo permissível (média para oito horas de trabalho) é de 0,1 ppm e a concentração imediatamente perigosa à vida e à saúde (IDLH) é de 2 ppm.

O fosgênio pode ser produzido ou resultar da decomposição/combustão, ou da exposição à luzde compostos orgânicos clorados. Pode ainda ser produzido durante a soldagem de superfícies metálicas que tenham sido limpas com hidrocarbonetos clorados. Ele reage com a água, o álcool e vários outros produtos químicos. É usualmente encontrado na forma de gás liquefeito comprimido. Ele é mais pesado que o ar e tem baixa solubilidade em água, diante da qual forma ácido clorídrico e gás carbônico. Usado na Primeira Guerra Mundial como gás irritante. Atualmente é utilizado na indústria como agente de cloração, em pesticidas e na produção de plástico. A exposição pode ser ocupacional ou acidental.

Manifestações Clínicas

O quadro clínico da intoxicação aguda mostra alterações respiratórias desde sintomas de irritação leve das vias aéreas, tais como secura e ardência na garganta e tosse, até dispneia, dor torácica, hemoptise, edema pulmonar, congestão pulmonar, cianose e insuficiência respiratória. Infecção pulmonar pode surgir como complicação. O contato com o vapor pode levar à irritação da pele, com eritema notável, enquanto o contato com o produto líquido causa isquemia e ulceração devido ao frio (*frostbite*). O contato ocular evolui para o lacrimejamento, a opacificação da córnea e sua perfuração tardia. Náuseas e vômitos aparecem comumente e, em altas exposições, o fosgênio tem ação citotóxica direta sobre o fígado e rins, causando necrose e perda funcional.

O fosgênio reage diretamente com as aminas, os grupos sulfidrilas e os álcoois das células, afetando as macromoléculas e o metabolismo celular. A toxicidade direta na célula leva ao aumento da permeabilidade das membranas, resultando no extravasamento de fluidos e na diminuição do volume plasmático. É um poderoso irritante de mucosas, provavelmente pela hidrólise local que causa e pela produção secundária de ácido clorídrico, que lesa a superfície celular levando-a a morte. Esse processo local provoca resposta inflamatória sistêmica, mas, como a hidrólise é lenta, a sintomatologia respiratória pode demorar 30 minutos a algumas horas antes de se manifestar ou ter seu início muito tardio, em até 48 horas. Quanto mais grave a exposição, mais curto o período de latência. Estimula ainda a síntese de leucotrienos, derivados do ácido araquidônico, que agem sobre os neutrófilos, causando sua massiva acumulação nos pulmões, e sobre a permeabilidade vascular, contribuindo para o edema pulmonar.

Tratamento

Remoção de roupas, lavar pele, olhos, oxigênio, broncodilatadores, nebulização com soro fisiológico e corticoides para casos mais graves.

BROMO

Pertence ao grupo dos gases halogenados, é encontrado principalmente sob a forma inorgânica solúvel. À temperatura ambiente é um gás vermelho com odor pungente semelhante ao do cloro. É parcialmente solúvel em água e completamente solúvel em solventes orgânicos. Poderoso agente oxidante, como é mais pesado que o ar tende a se acumular próximo do solo. É usado para a produção de fumigantes, agentes de verificação, compostos de purificação de água, corantes, desinfetantes, medicamentos, etc. Devido à cor vermelha, o vazamento do gás é facilmente identificável. Como é um produto industrial, a maioria dos acidentes é por exposição ocupacional.

O bromo reage quimicamente com componentes do tecido, como o epitélio respiratório, e os queratinócitos da derme, liberando radicais livres de oxigênio das membranas e provocando danos aos tecidos.

Manifestações Clínicas

Sintomas principalmente irritativos, tais como tosse, lacrimejamento, irritação da garganta, prurido ocular e cutâneo, náusea, vômitos, letargia, broncospasmo, taquicardia, arritmias e insuficiência respiratória.

CLORO

O cloro é um gás pesado, amarelo-esverdeado, odor pungente. É produzido a partir da mistura entre hipoclorito e ácido clorídrico. Em baixas concentrações é considerado irritante químico das mucosas, mas quando misturado ao ácido clorídrico e utilizado para limpeza de sanitários é um potente irritante, podendo causar lesões no trato respiratório superior e inferior. Seu limite de tolerância é de 0,8 ppm.

Manifestações Clínicas

Os sintomas são irritativos, como lacrimejamento, tosse, prurido ocular e cutâneo, irritação na garganta, broncospasmo, taquipneia e taquicardia. Mas há relatos na literatura de edema agudo de pulmão e até mesmo pneumomediastino secundário à exposição ao gás cloro.

O mecanismo básico de toxicidade está relacionado à solubilidade do cloro na água, formando ácido clorídrico. Essa reação pode ocorrer nos olhos, mucosa nasal e respiratória, provocando lesão superficial da mucosa e gerando os sinais de irritação descritos.

TRATAMENTO DO PACIENTE EXPOSTO AOS GASES IRRITANTES

Não existe antídoto específico para a exposição a qualquer dos gases irritantes. A exposição aguda deve ser tratada com medidas de descontaminação, remoção de roupas, lavar as superfícies expostas, manejo das vias aéreas, fornecer oxigênio e beta-2 agonistas se houver sinais de broncoespasmo e sintomas respiratórios. Avaliar necessidade de intubação e ventilação invasiva se houver insuficiência respiratória. O uso de corticoide também é benéfico nesses casos.

É importante monitorar a função cardíaca durante o período de observação do paciente, para identificar possíveis complicações, já que no caso do cloro e do bromo, principalmente, podem ocorrer arritmias cardíacas. A gasometria arterial é útil para avaliar as repercussões respiratórias. Funções hepática e renal devem ser acompanhadas no caso de exposição ao fosgênio, devido à sua citotoxicidade.

A exposição ocular deve ser tratada com lavagem abundante com soro fisiológico, retirada de lentes de contato se houver e posterior avaliação oftalmológica, pois pode haver ulceração da córnea.

Se o paciente permanecer assintomático por 24 horas após a exposição ao gás ele poderá receber alta.

GASES ASFIXIANTES

Os asfixiantes são classificados, de acordo com o seu mecanismo de ação tóxica, em:

- **asfixiantes simples:** são gases inertes, porém, quando em altas concentrações em ambientes confinados, reduzem a disponibilidade do oxigênio. Dessa forma, a substância ocupa o espaço do oxigênio na árvore brônquica. Ex.: gases nobres, dióxido de carbono (CO_2), metano, butano e propano (GLP – gás liquefeito de petróleo).
- **asfixiantes químicos:** são substâncias que impedem a utilização bioquímica do oxigênio (O_2). Atuam no transporte de oxigênio pela hemoglobina (Hb) e impedem o uso tecidual do oxigênio. Ex.: monóxido de carbono e substâncias meta-hemoglobinizantes, cianeto, fosfina e gás sulfídrico (H_2S).

FREON

Fluorocarbonos são parte de um grupo de derivados sintéticos de metano e etano contendo átomos de cloreto e fluoreto e comumente chamados de clorofluorcarbonos (CFCs). São considerados asfixiantes simples. Desde 1930, quando esses gases foram desenvolvidos, eles eram considerados estáveis, não inflamáveis, não corrosivos, com baixa toxicidade e de baixo custo para a produção. São usados para refrigeração, solventes, extintores de incêndio, propulsores de aerossóis, inseticidas, anestésicos, etc.

Em 1974 cientistas descobriram que esses gases tinham a capacidade de destruir a camada de ozônio e desde 1990 os países deveriam substituir o freon por hidrofluorcarbonos. O freon continuou a ser produzido até 2010, para facilitar a transição para o novo composto.

Manifestações Clínicas

Mesmo que o freon seja considerado um fluorcarbono de relativa baixa toxicidade, existem efeitos tóxicos significantes produzidos por ele. O contato da pele com o gás, em estado líquido, pode produzir úlceras e o contato com o olho produz irritação. Inalação de altas concentrações pode produzir alterações pulmonares e depressão do SNC, com efeitos anestésicos. Sua ingestão pode levar a náuseas e ulceração do estômago. Alteração de transaminases é observada na inalação e ingestão. Já foram relatados infarto agudo do miocárdio e arritmias cardíacas após exposição ao gás, evidenciando sua cardiotoxicidade, mas o mecanismo ainda não está esclarecido.

SULFETO DE HIDROGÊNIO (H_2S)

O sulfeto de hidrogênio é um gás incolor, odor desagradável de ovo podre, que resulta da decomposição de material orgânico. É um subproduto da indústria e da agricultura, também presente no processamento do couro, indústria de papel, armazenagem de matéria animal ou vegetal.

A intoxicação com o sulfeto de hidrogênio puro somente se observa em laboratórios químicos e nas destilarias de petróleo. Mais frequente é a intoxicação por emanações nas fossas sépticas e nos esgotos, em que o composto é desprendido juntamente com outros compostos gasosos (sulfeto de amônia, por exemplo). O limite de tolerância para o sulfeto de hidrogênio é de 8 ppm.

Trabalhadores expostos às redes de esgoto ou fossas sépticas são potenciais vítimas de intoxicação pelo sulfeto de hidrogênio, assim como aqueles que exploram poços de petróleo. A substância é mais pesada que o ar e se deposita no fundo dessas instalações. Desse modo, o uso de EPI, máscaras com filtro e ventilação adequada nas áreas de risco é mandatório para a prevenção desse tipo de acidente. Trabalhadores encontrados inconscientes ou com sinais de confusão mental nesses locais descritos devem ser levados imediatamente para atendimento médico e a possibilidade de intoxicação deve ser investigada.

Manifestações Clínicas

Após contato com as mucosas, o sulfeto de hidrogênio reage com água para gerar sulfato de sódio, que é um irritante. Nos pulmões, além de seu efeito irritante, prejudica a função dos macrófagos alveolares e dos cílios. Curiosamente, existe um fenômeno conhecido como "extinção olfativa", que consiste na perda da percepção do odor com o aumento dos níveis do gás no ambiente. Isso ocorre provavelmente devido à paralisia do nervo olfativo. Visão embaçada e halos ao redor das fontes de luz (conhecida como "olho de gás"), bem como ceratoconjuntivite, são achados oculares comuns. Lesões pulmonares, tosse com hemoptise, edema agudo de pulmão podem ser encontrados. Efeitos no sistema nervoso central incluem cefaleia, agitação, convulsões, perda de consciência e depressão do centro respiratório.

Quando a sua concentração no ambiente atinge valores de 0,1 ppm, provoca irritação e perda de sensibilidade. Na exposição a concentrações elevadas os sintomas progridem gradualmente com conjuntivite dolorosa, cefaleia, náuseas, tosse, tontura, sonolência e edema pulmonar. A inalação de doses excessivas produz, depois de alguns segundos, perda da consciência, convulsões e parada cardiorrespiratória.

O mecanismo de sua toxicidade está relacionado principalmente à inibição da fosforilação oxidativa, a partir do bloqueio da enzima citocromo C oxidase, o que provoca diminuição na disposição da energia celular, rompe a cadeia transportadora de elétrons e o metabolismo aeróbico levando à hipóxia e lesão direta das células do sistema nervoso central. O metabolismo anaeróbico subsequente causa quadro de acidose lática.

O sulfeto de hidrogênio liga-se também a compostos heme, como a metemoglobina, formando sulfememoglobina. Uma vez absorvido, o composto é distribuído no sangue e levado até o cérebro, fígado, rins, pâncreas, e intestino delgado.

O metabolismo ocorre ao longo de três vias: a oxidação ao sulfato, metilação e reação com metaloproteínas. É esse último processo que é responsável pelos efeitos tóxicos mais graves. Os metabólitos são posteriormente excretados por via renal.

FOSFINA

A fosfina (PH_3) é um fumigante usado no combate a várias pragas. Ela é comercializada em pastilhas de fosfito de zinco, que em contato com a água ou o ar libera a fosfina. É um gás incolor, mais pesado que o ar. A intoxicação humana

ocorre acidentalmente por inalação ou ingestão de pastilhas, com intenção suicida.

A fosfina é rapidamente absorvida através da mucosa gastrintestinal e também pelos pulmões.

O mecanismo de ação da fosfina não é bem conhecido, mas parece ser decorrente do bloqueio da citocromo C oxidase, inibindo a fosforilação oxidativa.

Alguns autores citam inibição não competitiva do transporte de elétrons na citocromo oxidase em animais, levando à difusa hipóxia celular. Por outro lado, outros estudos têm demonstrado redução na atividade da catalase, levando à formação de radicais livres tóxicos em humanos e animais.

Além disso, há interferência na síntese de proteínas, primeiramente nas mitocôndrias do miocárdio e nas células pulmonares. No miocárdio, essas mudanças produzem distúrbio de permeabilidade a cátions, responsáveis pelos potenciais transmembrânicos, que resultam, finalmente, em colapso vascular periférico e parada cardíaca.

A fosfina é um gás irritante das vias aéreas, que provoca: vômitos (com odor de peixe podre), dor epigástrica, cefaleia, tosse, dispneia, arritmias cardíacas, edema agudo de pulmão e choque presente nos casos mais graves. A taxa de mortalidade é alta, mesmo com ingestão de uma única pastilha, que ocorre nas primeiras duas horas da exposição.

A exposição crônica ocupacional à fosfina pode causar irritação gástrica, dispneia, tosse, cefaleia, vertigem, entorpecimento, letargia, náusea e icterícia. Também pode haver disfunção cardíaca, hepática e renal. Outros sintomas incluem anorexia, perda de peso e anemia. Pode causar dor nos dentes e fratura espontânea dos ossos. Os efeitos são cumulativos.

O limite de exposição ocupacional para a fosfina em vários países difere de 0,1 mg/m³ a 0,5 mg/m³, para um período prolongado de exposição, e até 1,5 mg/m³ para curto período de exposição.

A dose oral letal de fosfeto de alumínio para humanos é em torno de 500-1500 mg. Apesar disso, doses muito baixas foram reconhecidas como causa de óbito.

O tratamento está voltado para o suporte de vida: proteção de vias aéreas e ventilação mecânica e tratamento do choque (o uso de aminas deve ser cauteloso, pois pode precipitar arritmias cardíacas). Não existe antídoto específico. No entanto, parece que o uso de sulfato de magnésio na fase aguda diminui a taxa de mortalidade, provavelmente por trazer certa proteção ao miocárdio. A dose de sulfato de magnésio preconizada é de 3 g nas primeiras três horas em infusão contínua, seguida de 6 g por dia nos próximos três dias.

TRATAMENTO DA EXPOSIÇÃO AOS GASES ASFIXIANTES

Não há antídoto ou tratamento específico para a exposição aos gases asfixiantes. Medidas suportivas que visem ao suporte ventilatório e circulatório ao paciente são os objetivos terapêuticos nas intoxicações por gases asfixiantes.

A descontaminação com medidas como retirada de roupas, lavagem dos olhos e da pele é necessária para cessar a exposição à substância. Nessa fase do tratamento, o uso de equipamento de proteção individual pela equipe de saúde é fundamental, pois a maioria dos gases tóxicos contamina o ambiente e aqueles expostos a ele.

O fornecimento de oxigênio por máscara a 100% e suporte ventilatório é importante devido ao acometimento do sistema respiratório, sendo necessários, em alguns casos, a intubação do paciente e o uso de ventilação mecânica.

Devido à possibilidade de alterações cardíacas, sempre devem ser realizadas monitorização eletrocardiográfica e correção de possíveis distúrbios hidroeletrolíticos, para prevenir arritmias.

Exames laboratoriais de função renal, função hepática e gasometria arterial devem ser solicitados e acompanhados de acordo com o agente e quadro clínico apresentado.

Pacientes que permaneçam assintomáticos por 48 horas após a exposição poderão receber alta hospitalar.

GASES TÓXICOS UTILIZADOS COMO ARMAS QUÍMICAS – GASES DE GUERRA

Armas químicas vêm sendo usadas ao longo da História para impedir, incapacitar ou eliminar oponentes. A primeira arma química utilizada em guerras foi o etilbromoacetato, um gás la-

crimogênio, pela França, em 1914, na Primeira Guerra Mundial. Em 1915 foi empregado pela Alemanha, também na Primeira Guerra, o gás cloro, o primeiro gás letal utilizado como arma química, que levou à morte 140 oficiais ingleses. O fosgênio também foi utilizado em 1915.

O gás mais "eficicaz" usado na Primeira Guerra Mundial foi o gás mostarda. Introduzido pela Alemanha em 1917, mesmo não sendo fatal, era efetivo em incapacitar o inimigo e poluir o campo de batalha.

O uso de gases tóxicos como armas químicas no mundo contemporâneo em situações de conflitos ou em ações terroristas também é uma realidade. Recentemente, militares russos usaram gás contendo derivados de fentanil e halotano para dominar rebeldes tchecos em um teatro de Moscou.

Armas químicas são facilmente adquiridas, facilmente sintetizadas, baratas e facilmente escondidas, por esses motivos tem aumentado seu uso entre os grupos terroristas. O grupo *Aum Shinrikyò* matou 12 civis e deixou mais de 5.000 feridos em 1995 quando lançou em estações de metrô de Tóquio o gás sarin (organofosforado).

A classificação dos agentes químicos utilizados para fins de guerra, segundo o Departamento de Guerra Americano, divide as substâncias em sete classes, sendo os gases ainda classificados em letais e não letais.

AGENTES VESICANTES

Os agentes vesicantes foram usados na Primeira Guerra Mundial e, posteriormente, em vários outros confrontos. A maioria dos danos foi não fatal, sendo que a mortalidade associada a eles foi de 2% na Primeira Guerra e 3 a 4% na Guerra do Irã-Iraque.

GÁS MOSTARDA

O gás mostarda foi usado pela primeira vez na Primeira Guerra Mundial, em 1917, introduzido pela Alemanha. Ele é uma das armas químicas mais eficientes, já que mesmo não sendo fatal é efetivo em incapacitar o inimigo e poluir o campo de batalha.

Manifestações Clínicas

Exposição a 0,1 ppm é o bastante para produzir bolhas na pele.

Após exposição ao gás mostarda, há um período de latência de quatro a 12 horas antes do início dos sinais e sintomas. A exposição cutânea pode provocar desde eritema até necrose da pele. As regiões de pescoço, axilas e virilha são as mais comumente afetadas. As vesículas geralmente ocorrem 24 horas após a exposição, em 24 a 72 horas as vesículas coalescem em bolhas e necrose. Os olhos também são afetados e os sintomas vão desde irritação até úlceras de córnea.

O trato respiratório também é atingido, sendo que as vítimas desenvolvem desde rinite, tosse e dispneia, broncospasmo e até falência respiratória. Edema pulmonar não é comum, já que o gás mostarda não afeta o parênquima pulmonar.

Leucopenia e trombocitopenia podem ser encontradas cinco a sete dias após a exposição, sendo que as alterações hematológicas são sinais de mau prognóstico.

É formado a partir de sulfeto de enxofre, um líquido âmbar com odor de alho. Após contato com o tecido, ele espontaneamente forma compostos altamente reativos e instáveis, que irreversivelmente alquilam ácidos nucleicos e proteínas celulares a partir de dois minutos de exposição. Isso leva à quebra no DNA e inibição da replicação deste, da síntese de proteínas e da função enzimática. No processo de reparo do DNA celular, há depleção de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+), a glicólise é inibida, verificando-se a morte celular. A formação da bolha é detectada após a destruição de filamentos de ancoragem na junção dermoepidérmica.

ARSINA

A 2-clorovinildicloroarsina, o mais conhecido arsênio orgânico, foi desenvolvido em 1918. É um vapor sete vezes mais pesado que o ar. Persiste no ambiente por 24 horas. É formado a partir de um óleo líquido que tem odor de gerânio. É rapidamente absorvido como vapor e penetra na pele em 15 minutos, mais rapidamente que o gás mostarda.

A fração orgânica do arsênio se liga ao componente ditiol da piruvato desidrogenase, impe-

de a formação de acetil coenzima-A a partir do piruvato e produz toxicidade sistêmica. Isso gera aumento da permeabilidade capilar e intersticial e extensa perda de fluidos, podendo resultar em hipovolemia ou choque. A inalação pode resultar em edema pulmonar grave.

Tratamento

Remover roupas, lavar pele e olhos. Método de descontaminação: lavar com água e sabão. Lavar os olhos com água ou salina, avaliação oftalmológica. Queimaduras de pele podem ser tratadas com sulfadiazina de prata, áreas de necrose devem ser debridadas.

AGENTES NEUROMUSCULARES

Esse grupo é formado principalmente por organofosforados, estando seus sintomas, toxicinética e dinâmica exemplificados em capítulo específico deste livro.

AGENTES EMETIZANTES

Agentes emetizantes são compostos formados a partir do arsênio, utilizados para controle de multidões. Eles são normalmente sólidos que são vaporizados pelo calor e, em seguida, condensam-se e formam aerossóis, que produzem irritação rápida dos tecidos expostos.

AGENTES IRRITANTES

CLORO

A concentração fatal de cloro é de 1.000 partes por milhão. Os sintomas iniciam-se minutos após a exposição e incluem: lacrimejamento, irritação conjuntival, tosse, rinorreia, dispneia, nauseas, cefaleia e falência respiratória. O edema pulmonar pode aparecer em duas a quatro horas após a exposição, com pico 12 a 24 horas após. O cloro é abordado mais detalhadamente neste capítulo, na parte de gases irritantes.

FOSGÊNIO

O fosgênio foi responsável por mais de 80% de todas as mortes por agentes químicos na Primeira Guerra Mundial. Os pacientes expostos ao fosgênio apresentam depois de quatro a seis horas: dispneia, cianose, hemoptise, hipotensão e edema pulmonar.

As repercussões clínicas e tratamento da exposição ao fosgênio são detalhadas na parte de gases irritantes deste capítulo.

AGENTES INCAPACITANTES NÃO LETAIS

Agentes que provocam incapacitação temporária, mas que só em situações excepcionais produzem dano sério, como, por exemplo, provocado por estilhaços do artefato ou por exposição a altas concentrações ou tempo prolongado (especialmente em extremos etários).

Os gases lacrimogêneos são utilizados com a finalidade de provocar efeitos clínicos desagradáveis, mas pouco duradouros. São utilizados para controle de multidões por forças militares e/ou policiais. O gás lacrimogêneo mais comumente utilizado é o CS (2-cloro-benzalmalononitrila), primeiramente produzido por Corson e Stoughton (por isso a denominação CS), nos EUA, em 1928.

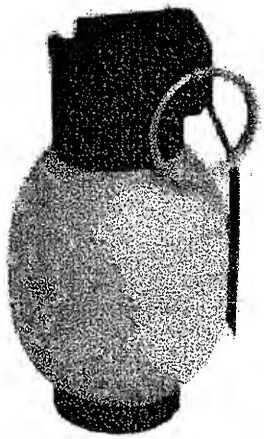


Figura 28.1 Granada de gás lacrimogênio.

Outro agente utilizado para dispersão de pessoas e também para segurança pessoal é a oleorresina capsaicina (conhecido como "*spray* de pimenta").

Agentes lacrimejantes causam intenso desconforto ocular, blefarospasmo, lacrimejamento, sensação de queimação na boca e nariz, irritação do trato respiratório, náuseas e vômitos. Também podem causar lesões de pele com eritema e dor na área exposta. Esses sintomas geralmente desaparecem em 20 a 30 minutos. Exposição a altas concentrações podem levar a edema agudo de pulmão e insuficiência respiratória.

Os agentes lacrimejantes podem ser armazenados em cápsulas fechadas a vácuo ou utilizados em forma de aerossol. Para prevenir significativos efeitos do gás lacrimogêneo ou similar, a vítima deve ser removida do local o mais rápido possível para um local de ar fresco.

Os profissionais envolvidos na abordagem à vítima também podem desenvolver os sintomas irritativos se estiverem expostos ao ambiente contaminado ou à vítima sem equipamentos de proteção individual, Se isso ocorrer, as mesmas recomendações devem ser seguidas para descontaminação dos afetados.

A toxicidade dos agentes lacrimejantes resulta da alquilação e inibição do grupo sulfidrila contendo enzimas. A irritação é também consequência dos efeitos do cloro e sua capacidade de gerar bradicinina.

Tratamento

As áreas acometidas, especialmente olhos, devem ser irrigados abundantemente com soro fisiológico ou água. A remoção das roupas contaminadas, lentes de contato e acessórios (relógios, anéis e brincos) devem ser realizadas assim que possível. Para limpeza, utiliza-se sabão neutro. Água morna só intensificará os efeitos do gás.

A existência de broncoespasmo pode exigir uso de beta-adrenérgicos por via inalatória.

Suporte ventilatório pode ser necessário em casos mais graves, geralmente observados em baixo percentual de pessoas expostas.

BZ (INIBIDOR COMPETITIVO DA ACETILCOLINA)

Trata-se de agente inibidor da acetilcolina em receptores muscarínicos. Pode ser usado em pó ou aerossol.

As manifestações clínicas são semelhantes às causadas por compostos atropínicos: midríase, rubor facial, alucinações, confusão mental, hipertermia, taquicardia e hipertensão arterial. A duração dos efeitos tóxicos são observados após 30 minutos e podem se estender por mais de 24 horas, dependendo da concentração e tempo de exposição.

O tratamento é baseado em sedação com benzodiazepínico (em caso de agitação psicomotora que leve risco à vítima), hidratação e descontaminação da pele com água e sabão. O paciente pode apresentar movimentos descoordenados e bizarros; devem ser retirados utensílios que possam ser perigosos para ele.

ATENDIMENTO À VÍTIMA – PROTEÇÃO RESPIRATÓRIA PARA A EQUIPE ASSISTENCIAL

A equipe que atende à vítima de intoxicação por gases deve estar paramentada adequadamente para que não haja contaminação dos profissionais.

O uso de trajes e máscaras é necessário na maioria dos casos e o acesso a esses equipamentos deve ser garantido aos profissionais. O Ministério do Trabalho tem um programa de proteção respiratória criado para orientar o uso de máscaras e equipamentos no ambiente ocupacional exposto a contaminantes. Com base nesse protocolo, as instituições de saúde devem elaborar planos de proteção respiratória dos funcionários e fornecer os equipamentos, quando indicado.

O equipamento mais utilizado no caso de exposição a gases e vapores contaminantes é a máscara individual. Existem vários tipos de máscaras, com indicações diferentes, dependendo do tipo de substância e de exposição.

MÁSCARAS E FILTROS

O termo filtro é empregado para definir qualquer dispositivo utilizado para remover contaminantes do ar, tais como partículas no estado sólido ou líquido, gases e vapores. Já a máscara, também chamada de respirador, é um dispositivo utilizado na face, uma barreira mecânica que pode ou não conter filtros e tem a função de reter partículas sólidas existentes no ambiente.

As peças para proteção podem ser faciais (cobrem boca, nariz e olhos) ou semifaciais (cobrem somente boca e nariz).

Máscaras Descartáveis

As máscaras descartáveis são equipamentos de proteção respiratória usadas para retenção de partículas sólidas e pode ou não possuir válvulas. Devem cobrir, no mínimo, o nariz e a boca e proporcionar vedação adequada sobre a face (Figura 28.2). O material geralmente utilizado para a confecção de uma máscara descartável é uma combinação de duas ou mais camadas de manta de polipropileno. Esse tipo de máscara não retém gases e vapores, somente aerodissipoides.

Figura 28.2 Máscaras para partículas sólidas.

Filtros de Baixa Capacidade

Essas máscaras também são descartáveis, porém são dotadas de filtros que retêm gases e vapores em pequenas concentrações. Podem ser faciais inteiras ou semifaciais. Os filtros nesse tipo de respirador podem ser do tipo de encaixe ou rosca, mecânicos, químicos ou combinados.

Filtros Mecânicos

São filtros destinados à retenção física de partículas de aerodispersoides em suspensão no ar, que são adaptados nas máscaras faciais ou semifaciais. Classificam-se segundo sua penetração inicial máxima.

Filtros Químicos

Os filtros químicos promovem a retenção de gases ou vapores contidos no ar, a partir de um meio de retenção apropriado. O carvão é o meio de remoção dos gases e vapores, que se utiliza na fabricação dos filtros químicos, devido às suas propriedades adsorventes. A identificação de um filtro químico normalmente se dá pela cor do seu rótulo ou etiqueta ou às vezes por uma letra.

Os filtros químicos podem ser parte integrante de filtros de baixa capacidade (máscaras descartáveis) ou podem ser rosqueados ou encaixados diretamente nas peças faciais, sejam elas semifaciais ou faciais inteiras. (Figura 28.3)

Figura 28.3 Filtro químico.

Filtros Combinados

Os filtros combinados são construídos como os químicos e mecânicos. Possuem no ingresso do ar o filtro mecânico e, após este, o filtro químico. Sua identificação se dá pela inclusão de uma tarja branca no rótulo, o que indica ser filtro combinado.

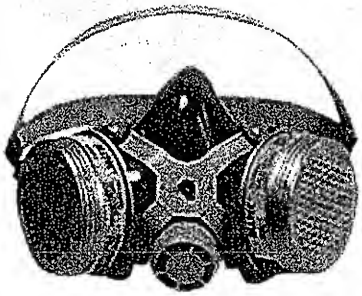


Figura 28.4 Filtro combinado.

RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE MÁSCARAS E FILTROS

O profissional deve ser treinado para posicionar, vedar e usar as máscaras e filtros de maneira adequada.

Deve haver cuidado com pelos faciais (bigodes, barba), pois estes podem prejudicar a vedação do filtro na face, trazendo risco de exposição para o profissional.

Atenção a óculos e lentes para não atrapalhar a vedação do respirador.

CONCLUSÃO

A exposição a gases tóxicos deve ser sempre suspeitada em pacientes que tenham história de exposição ocupacional, acidental ou intencional e/ou apresentem odor sugestivo, sintomas irritativos do trato respiratório, sinais de asfixia ou alteração do sensório.

A descontaminação é uma etapa importante do tratamento e deve ser realizada com cuidado para que os profissionais de saúde envolvidos não se exponham ao gás e se contaminem. Para isso, é importante o uso de equipamento de proteção individual durante a descontaminação e isolamento do paciente até que a substância seja efetivamente removida, principalmente em caso de substâncias que se associem à sintomatologia de mais gravidade, como, por exemplo, a fosfina.

O suporte ventilatório é outra etapa fundamental do tratamento e deve ser oferecido a todos os pacientes que apresentem sintomas respiratórios.

Em situações de exposição em massa a gases é importante a identificação do agente para estabelecer a gravidade do acidente e o plano de abordagem e tratamento às vítimas.

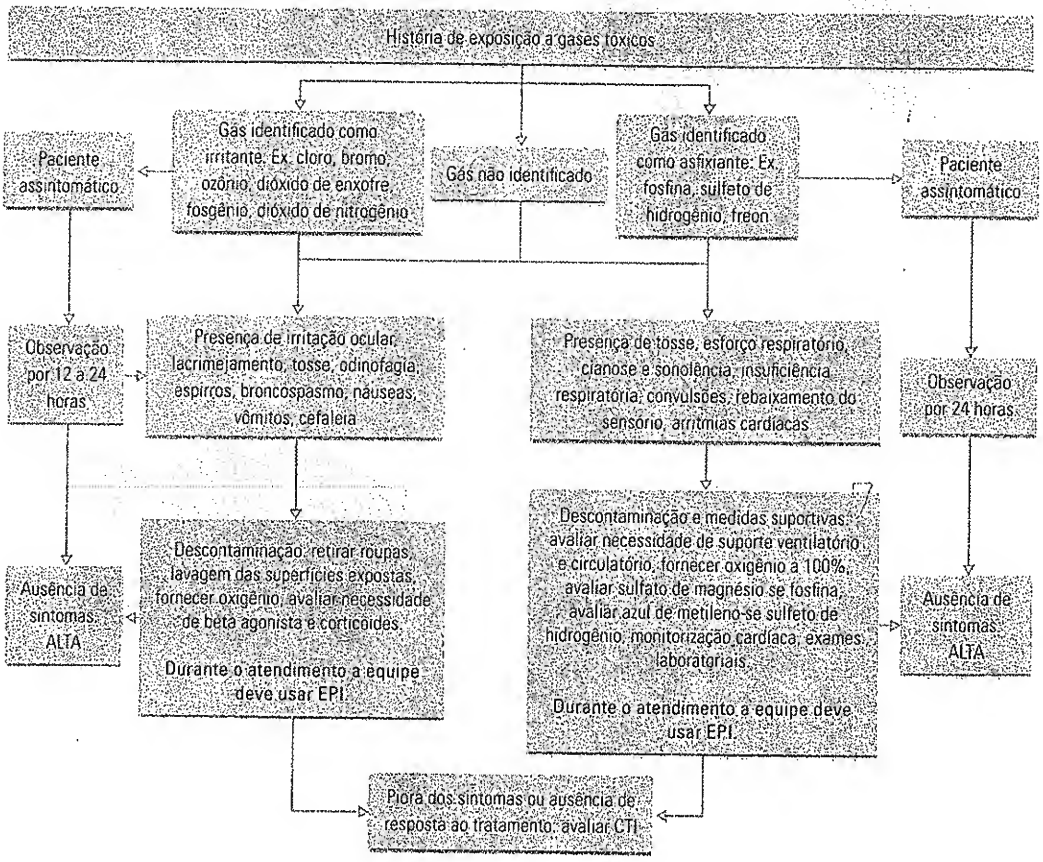


Figura 28.5 Fluxograma de tratamento de vítima de exposição aos gases tóxicos.

REFERÊNCIAS

1. Goldfrank LR. *Goldfrank's toxicologic emergencies.* 8th ed. Norwolk: Appleton & Lange 2006; 1589 p.
2. Klaassen, C. D. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons.* 5. ed. New York: McGrawHill, 1996. 1280p.
3. Florão, A.; Fonseca, R.V.; Lopes, M.; Gabriel, M. M Fosfina: riscos, *Visão Acadêmica*, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 101-108, Jul.- Dez./2004
4. Freitas, C. M.; Porte, M. F. S.; Gomez, C. M., Acidentes químicos ampliados: um desafio para a saúde pública, *Rev Saúde Publica*, 29 (6), p503-14,1995
5. Vagaggini B, Bartoli ML, Cianchetti S, *et al.* Increase in markers of airway inflammation after ozone exposure can be observed also in stable treated asthmatics with minimal functional response to ozone. Respir Res. 2010;11:5.
6. Wagner F, Asfar P, Calzia E, *et al.* Bench-to-bedside review: Hydrogen sulfide – the third gaseous transmitter: applications for critical care. Crit Care. 2009;13(3):213.
7. Schelegle ES, Morales CA, Walby WF, *et al.* 6.6-hour inhalation of ozone concentrations from 60 to 87 parts per billion in healthy humans. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Aug 1;180(3):265-72.
8. Makarovsky I, Markel G, Hoffman A, *et al.* Bromine--the red cloud approaching. Isr Med Assoc J. 2007 Sep;9(9):677-9.
9. Nikkanen HE, Burns MM. Severe hydrogen sulfide exposure in a working adolescent. Pediatrics. 2004 Apr;113(4):927-9.
10. Lyons RA, Wright D, Fielder HM, *et al.* Investigation of an acute chemical incident: exposure to fluorinated hydrocarbons. Occup Environ Med. 2000 Sep;57(9):577-81.
11. Sabik LM, Abbas RA, Ismail MM, *et al.* Cardiotoxicity of Freon among refrigeration services workers: comparative cross-sectional study. Environ Health. 2009;8:31.
12. Wyatt JP, Allister CA. Occupational phosgene poisoning: a case report and review. J Accid Emerg Med. 1995 Sep;12(3):212-3.
13. Bozeman WP, Dilbero D, Schauben JL. Biologic and chemical weapons of mass destruction. Emerg Med Clin North Am. 2002 Nov;20(4):975-93; xii.
14. Borak J, Sidell FR. Agents of chemical warfare: sulfur mustard. Ann Emerg Med. 1992 Mar;21(3):303-8.
15. Brennan RJ, Waeckerle JF, Sharp TW, *et al.* Chemical warfare agents: emergency medical and emergency public health issues. Ann Emerg Med. 1999 Aug;34(2):191-204.
16. Kales SN, Christiani DC. Acute chemical emergencies. N Engl J Med. 2004 Feb 19;350(8):800-8.
17. Noort D, Benschop HP, Black RM. Biomonitoring of exposure to chemical warfare agents: a review. Toxicol Appl Pharmacol. 2002 Oct 15;184(2):116-26.
18. Smith WJ, Dunn MA. Medical defense against blistering chemical warfare agents. Arch Dermatol. 1991 Aug;127(8):1207-13.
19. Anger F, Paysant F, Brousse F, *et al.* Fatal aluminum phosphide poisoning. J Anal Toxicol. 2000 Mar;24(2):90-2.
20. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resoluções. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br> Acesso em 22 jan 2011.
21. Gupta S, Ahlawat SK. Aluminum phosphide poisoning--a review. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1995;33(1):19-24.
22. Treatment of chemical agent casualties, and conventional military chemical injuries [field manual]. Washington (DC): Headquarters – Departments of the Army, the Navy, and the Air Force, and Commandant Marine Corps; 1995.
23. Toxic inhalational injury: gas, vapor and vesicant exposure disponível em: http://www.gbhenterprises.com/toxic%20inhalational%20injury%20gas%20-%20vapor%20and%20vesicant%20exposure.pdf. Acessado em 04 de abril de 2011.
24. War gases, their identification and decontamination, disponível em: http://www.archive.org/stream/wargasestheiride00jacorich/wargasestheiride00jacorich_djvu.txt. Acessado em 04 de abril de 2011.
25. Toxicologia aplicada, módulo IX Gases tóxicos. Disponível em: http://ltc.nutes.ufrj.br/toxicologia/mIX.gas.htm. Acessado em 25 de outubro de 2010.
26. Programa de Proteção Respiratória – Ministério do Trabalho – 1994
27. BRASIL. Portaria nº 3.214 de 08 de junho de 1978 Aprova as normas regulamentadoras que consolidam as leis do trabalho, relativas à segurança e medicina do trabalho. NR – 6. Equipamento de Proteção Individual – EPI. In: Segurança e Medicina do Trabalho. 29. ed. São Paulo: Atlas, 1995. 489 p. (Manuais de legislação, 16).

P
tr
bi
de
ve
va
cr
po
ral
cre

A
São c
formu
o Bra

Herb

Herbicidas 29

Marcelo Vinícius Pereira Veloso
Stefania Villela Moreira Reis
David Albanez Campos
Lucas Ferreira Sant'Ana

Pesticidas ou praguicidas são todas as substâncias ou misturas utilizadas para impedir, destruir, repelir ou mitigar pragas.

Trata-se de um agente de origem química ou biológica (tal como um vírus ou bactéria) lançado de encontro a pragas. É utilizado no combate a diversas formas de seres vivos, tais como, insetos, ervas daninhas, moluscos, pássaros, mamíferos e microrganismos. Não são necessariamente venenos, porém, quase sempre, são tóxicos ao ser humano.

O termo *agrotóxico* é definido pela Lei Federal nº 7.802, de 11/07/89, regulamentada pelo Decreto 98.816 no seu artigo 2, inciso I, como sendo:

> *Os produtos e os componentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados aos setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, pastagens, proteção de florestas e também em ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora e da fauna, a fim de preservá-la da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como aqueles empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores do crescimento.*

Ampla variedade de agrotóxicos é empregada. São cerca de 900 princípios ativos em mais de 4.000 formulações diferentes. Como medida de segurança, o Brasil possui legislação determinando, entre outras coisas, a quantidade a ser aplicada. Quando as normas de aplicação e colheita são respeitadas, esses produtos – apesar de tóxicos – deixam nos alimentos apenas resíduos inofensivos. Os trabalhadores que manuseiam o produto são os mais expostos ao risco de intoxicação.

Herbicidas são agrotóxicos empregados primordialmente no combate a plantas indesejáveis ou nocivas às plantações.

No Quadro 29.1 são listados alguns herbicidas como exemplos.

Quadro 29.1 Principais herbicidas e apresentações comerciais

Classificação	Apresentações Comerciais
Glifosato	Roundup®, Rodeo®, Glifos®, Glifosato Nortox®, Glophosan 480®, Glifz 480 SC®
Compostos Clorofenóxicos	Tordon®, Dontor®, Aminol®
Pentaclorofenol	Dowicide 7®, Aminol®, DMA 806 BR®
Endotal	Aquathol®
Triazina	Atrazina Atanor 50 SC®, Atrazina Nortox 500 SC®, Atrazirax 500®, Herbirin 500 BR®, Posmil®, Primóleo® Jp®, D®
Ureias Modificadas	Diuron Nortox 500 SC®
Clorato de Sódio	Atlacid 5, Defol 5

COMPOSTOS CLOROFENÓXICOS

Grupo de herbicidas seletivos utilizados desde a década de 50, de uso doméstico e agrícola, que atuam como inibidores do crescimento vegetal. O principal representante desse grupo é o 2,4 D (ácido 2,4 diclorofenoxiacético). Outros exemplos incluem o 2,4,5 T (ácido 2,4,5 triclorofenoxiacético), 4-cloro-2-metilfenoxi-ácetico e 2-metil-4--clorofenoxipropiônico.

O termo "agente laranja", popularizado na Guerra do Vietnã (1959-1975), refere-se a uma mistura de 2,4-D, 2,4,5-T e óleo diesel e foi usado como desfoliante. A maioria dos seus efeitos sobre a saúde humana foi atribuída a um contaminante, o 2,3,7,8-tetraclorobenzeno-p-dioxina (TCDD). Há trabalhos mostrando, inclusive, a associação entre este último e câncer de próstata em veteranos americanos da guerra. O 2,4-D é um herbicida sistêmico seletivo e atua como inibidor do crescimento. O mecanismo de toxicidade no organismo animal é desconhecido. Estudos evidenciaram extensas lesões musculares, com relatos de rabdomiólise maciça.

TOXICOCINÉTICA

Após a ingestão, o 2,4-D é rapidamente absorvido (≥90%); a absorção cutânea é pequena, chegando a aproximadamente 6%. Após a absorção, o pico plasmático ocorre em 12 horas. A eliminação é através da urina. A dose tóxica é de 40-60 mg/kg, sendo a dose letal estimada em humanos entre 15 e 28 gramas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- **exposição dermatológica e/ou pulmonar:** a exposição ao 2,4-D causa importante irritação ocular, dérmica e respiratória. O paciente pode evoluir com dispneia, tosse, dor retroesternal e broncoespasmos.
- **ingestão:** os casos mais graves ocorrem após a ingestão do produto. Inicialmente, surgem alterações do trato gastrintestinal (TGI) (náuseas, dor abdominal, diarreia e hemorragia digestiva), que podem se associados, nos casos mais graves, a fraqueza muscular, cefaleia, mialgia, alterações neuromusculares (astenia, rigidez, ataxia), alucinações, hipotensão, rabdomiólise, acidose metabólica, falência renal, alterações eletrocardiográficas (aumento do intervalo QT e alterações na onda T), coma e morte. São relatados casos de neuropatia periférica tardia, que surgem após alguns dias de contato com o produto, mesmo por via inalatória.

EXAMES COMPLEMENTARES

A cromatografia gasosa pode ser usada para detectar compostos clorofenóxicos no sangue e na urina, porém não são necessários para o diagnóstico, o qual geralmente baseado na história de exposição e no quadro clínico compatível.

A avaliação laboratorial evidencia elevação de creatinofosfoquinase total e mioglobinúria secundária à rabdomiólise. Também se evidencia elevação nas enzimas hepáticas e distúrbios ácido-básicos (alcalose respiratória e acidose metabólica).

A eletroneuromiografia e o estudo da condução nervosa podem ser importantes no acompanhamento ao paciente com polineuropatia periférica.

TRATAMENTO

O tratamento baseia-se na manutenção dos sinais vitais, garantindo a estabilidade hemodinâmica e respiratória do paciente. Este último deve ser afastado o mais rapidamente possível da fonte de exposição e suas roupas contaminadas devem ser retiradas.Nos casos de contato cutâneo, deve-se proceder à limpeza de pele, mucosas e cabelos. Nos casos de ingestão acidental ou proposital, a lavagem gástrica pode ser realizada em até duas horas após a ingestão. O uso do carvão ativado está indicado em até 12 horas após o acidente.

Outras medidas de descontaminação são necessárias:

- hiperidratação, no intuito de se manter um débito urinário de três a quatro vezes o esperado;
- não há evidências de que a alcalinização urinária eleva a deposição de mioglobina nos túbulos renais. Geralmente será utilizada apenas nos casos nos casos considerados graves. Utiliza-se o bicarbonato de sódio em *bolus* na dose de 1 a 2 mEq/kg, seguido de dose de manutenção na bomba de infusão com o objetivo de manter o pH urinário em torno de 7,5 e 8,5.

O controle dessa medida deve ser rigoroso para se evitar alcalose metabólica e hipocalemia;

- a hemodiálise deve ser considerada nos casos mais graves, com insuficiência renal, embora não haja dados suficientes que corroborem seu uso.

Os casos que evoluem para sintomas neuromusculares devem ter acompanhamento fisioterápico. A hipertermia é decorrente da rigidez muscular. Nestes casos, o uso de compressas geladas mostra-se benefício.

GLIFOSATO

O glifosato é um herbicida amplamente usado no mundo e representa cerca de 60% do mercado mundial, contabilizando o total de US$ 1,2 bilhão/ano com vendas do produto. Há aproximadamente 40 anos, três tipos de glifosato vêm sendo comercializados: glifosato-isopropilamônio, glifosato-sesquisódio (patenteados por Monsanto e vendido como *Roundup*®) e glifosato-trimesium (patenteado por ICI, atual Syngenta).

É considerado de moderada toxicidade, embora seus efeitos na saúde humana sejam relacionados à concentração do componente surfactante de sua fórmula, o produto mais comercializado, o *Round-up*®, possui 41% de glifosato e 15% de surfactante (polioxietilenamina).

TOXICOCINÉTICA

O glifosato é pouco absorvido por via oral (20 a 30%), a absorção cutânea chega a 2,5%. É eliminado quase inalterado pela urina e pelas fezes. O produto atua ao inibir a enzima 5-enolpiril-shikimato-3 fosfato, responsável pela produção de aminoácidos em plantas, sem ação no homem.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O grande problema da intoxicação pelo glifosato ocorre na vigência de ingestão do herbicida, principalmente nos casos de tentativa de autoextermínio, nos quais o volume ingerido é maior.

Os casos decorrentes da ingestão de 100 a 200 mL evoluem para dor, ulceração e edema da mucosa orofaringeana, náuseas, vômitos, diarreia, lesões ulceradas do TGI, sangramento digestivo, hipertermia, hipotensão, anúria, oligúria, acidose metabólica, hipercalemia, arritmias cardíacas, choque cardiogênico, edema pulmonar, pneumonite nos casos de aspiração, hepatite química e morte.

Na maioria dos casos a ingestão de volumes menores do que 60 mL leva a sintomas gastrintestinais mais leves.

O contato cutâneo ou ocular gera alterações locais como dermatite, prurido, conjuntivite química.

EXAMES COMPLEMENTARES

Leucocitose, hiperamilasemia, hiperlipasemia, aumento do LDH devido à possibilidade de hemólise, hipercalemia, acidose metabólica e elevação das enzimas hepáticas podem ocorrer na intoxicação por glifosato.

Alterações eletrocardiográficas como bradicardia e outras arritmias são manifestações associadas a casos graves.

A radiografia de tórax pode demonstrar achados sugestivos de pneumonite ou edema pulmonar.

Nos casos que envolvem odinofagia intensa, dor abdominal e sangramento do TGI, a endoscopia digestiva alta deve ser solicitada.

TRATAMENTO

Não há antídoto específico nesse caso, portanto, o tratamento se baseia no adequado suporte clínico para que sejam mantidas a estabilidade respiratória e hemodinâmica do paciente.

Nos casos em que não existem contraindicações, recomenda-se a lavagem gástrica até duas horas após a ingestão e o uso do carvão ativado, o qual pode reduzir a absorção gastrintestinal do glifosato, principalmente do seu componente surfactante. A hemodiálise está indicada nos pacientes que evoluem com insuficiência renal.

DIOXINAS

As dioxinas não ocorrem naturalmente na natureza, são substâncias formadas como subproduto não intencional de vários processos in-

dustriais envolvendo cloro ou substâncias e/ou materiais que o contenham. Entre esses processos destacam-se a produção de pesticidas, o branqueamento de papel e celulose, incineração de resíduos (industriais, borracha, plásticos e outros) e incêndios, principalmente. Das várias dioxinas existentes, destaca-se a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (2,3,7,8-TCDD), a mais tóxica. Tais substâncias foram importantes contaminantes e talvez o principal responsável pelos efeitos deletérios para a saúde de pessoas expostas ao agente laranja durante a Guerra do Vietnã.

Atualmente, a exposição profissional acontece mais comumente pela via inalatória. Ocorre durante a produção de herbicidas clorados, bactericidas e solventes, em bombeiros durante o combate a incêndios e em trabalhadores de grandes incineradores, especialmente quando os produtos queimados são plásticos ou borracha. Embora a exposição ocupacional possa ocorrer, a via mais importante de intoxicação pela dioxina é a alimentação. Pelo fato de ser solúvel em gordura, ela sofre bioacumulaçao na cadeia alimentar e é encontrada principalmente na carne e no leite e seus derivados.

FARMACOLOGIA

As dioxinas são incolores, inodoras e solúveis em lípides. O TCDD é sólido à temperatura ambiente. Acumula no tecido adiposo com meia-vida de aproximadamente sete anos e atravessa a barreira placentária.

Dioxinas são altamente lipossolúveis e bem absorvidas pela maioria de vias de exposição. Por serem substratos pobres para a maioria das enzimas envolvidas com biotransformação de xenobióticos, elas sofrem muito pouca metabolização. Ela tende a exibir altas concentrações no fígado e a se acumular no tecido adiposo. Devido à sua alta solubilidade e pouca metabolização, sua excreção é extremamente lenta. A meia-vida de eliminação em humanos é de cerca de 10 anos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Atualmente, a única síndrome claramente descrita após essa intoxicação é a cloroacne, que se caracteriza por lesões cutâneas de coloração amarelo-pálido na forma de cistos e bolhas que se concentram principalmente no tronco e na face após exposição excessiva. Em 2004, o candidato à presidência da Ucrânia, Viktor Yushchenko, apresentou quadro típico de cloroacne após ser envenenado em um almoço. O diagnóstico foi feito após suspeita clínica, confirmada pela dosagem sérica de dioxina, que revelou níveis 1.000 vezes superiores ao normal. A Figura 29.1 ilustra a evolução do quadro.

Imediatamente após a exposição, os pacientes podem apresentar queimação nos olhos, pele e mucosas, cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos, fadiga, parestesias, turvação visual, insônia, escurecimento cutâneo e atrofia da pele. Pode haver, ainda, lesão hepática e renal.

Outro efeito que vem sendo amplamente estudado é a teratogenicidade e carcinogenicidade. As dioxinas são classificadas como xenobióticos, com probabilidade de causar câncer em seres humanos. Estudos demonstram evidência de câncer em estudos com animais, mas evidências escassas em humanos. O TCDD em específico é uma substância sabidamente carcinogênica.

Figura 29.1 Evolução do quadro de *Viktor Yushchenko*: A – antes da exposição; B – em julho de 2004, semanas após a exposição; C – em 2007.

Após a exposição, pode haver período de latência de uma semana até dois anos e surgir cloroacne, porfiria, distonia e hepatomegalia, com elevação de aminotransferases.

EXAMES COMPLEMENTARES

A análise sérica para a identificação de dioxina é cara e tem pouca utilidade em serviços de urgência. Outros exames laboratoriais são importantes para o acompanhamento de pacientes expostos: função hepática, TGO, TGP, ionograma e hemograma. Aumento de TSH e T4 é verificado em crianças com alto nível de dioxina sérica. Pacientes com neuropatia devem ser submetidos à avaliação neurológica.

TRATAMENTO

Não há procedimentos específicos para a intoxicação por dioxina. Primeiramente, deve-se afastar o paciente da fonte de exposição. Nos casos em que a via de contaminação foi inalatória, estão indicados oxigenioterapia e beta-adrenérgicos e ventilação mecânica, se necessários. Exposição cutânea deve ser abordada retirando-se as roupas do indivíduo e lavando abundantemente com água e sabão. Lesões dérmicas devem ser abordadas por um dermatologista. Os olhos devem ser lavados com água abundante.

A lavagem gástrica está indicada se realizada até uma horas após a ingestão. O carvão ativado parece ter pouco efeito, mas pode ser utilizado até 12 horas após a ingestão. Alcalinização da urina também pode ser utilizada para aumentar a eliminação renal dessa substância quando a contaminação for maciça, embora não haja evidências claras.

PENTACLOROFENOL

O pentaclorofenol (PCF) é um herbicida de grande versatilidade quanto à sua ação no combate a pragas (inseticida, herbicida, fungicida, bactericida e moluscicida). Foi, em sua maioria, industrialmente desenvolvido para a conservação da madeira. Pode apresentar em sua formulação dioxinas, óleo queimado ou querosene.

TOXICOCINÉTICA

O PCF é bem absorvido pelo trato gastrintestinal (TGI), pela via respiratória e cutânea e se liga amplamente a proteínas plasmáticas (95%) após sua absorção. Possui eliminação renal e sua meia-vida, após exposição aguda, é de cerca de 10 horas. Apresenta distribuição ampla pelo organismo e concentra-se fundamentalmente no fígado, rins, coração, cérebro, adrenais e tecido adiposo. A sua toxicidade se relaciona com o desacoplamento da cadeia de oxidação e fosforilação mitocondrial. Tal processo promove aumento do metabolismo basal (estado hipermetabólico).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após a exposição aguda de grandes quantidades do composto, os sintomas surgem, em média, após duas horas da exposição e podem demorar até um dia se o paciente teve contato prolongado e em baixas doses.

Taquicardia, hiper-reflexia, taquipneia, hipertermia (podendo chegar a 42 °C nos casos graves), diaforese e acidose metabólica constituem o chamado estado hipermetabólico. Outras manifestações como náuseas, vômitos, icterícia, edema agudo de pulmão, tremores, espasmos musculares, confusão mental, coma e morte também podem ocorrer.

A associação com dioxinas e policlorodibenzofurano pode aumentar a toxicidade do quadro.

EXAMES COMPLEMENTARES

A intoxicação pode ser confirmada pela dosagem sérica e urinária do composto a partir da cromatografia gasosa, e seus níveis tóxicos se relacionam com a gravidade do quadro clínico. Redução dos níveis de hemoglobina, leucopenia, elevação de escórias renais e dos testes de função hepática e do LDH podem ocorrer. Albuminúria e aminoacidúria podem ser visualizados no exame urinário.

TRATAMENTO

Não há antídoto específico e o tratamento, é suportivo. O paciente deve ter suas funções vitais

estabilizadas por intubação orotraqueal, reposição de fluidos e correção dos distúrbios ácidos-básicos, caso haja necessidade. A descontaminação cutânea e ocular deve ser prontamente realizada. A lavagem gástrica pode ser feita em até duas horas após a ingestão e o uso do carvão ativado está indicado em até 12 horas após o contato. A alcalinização urinária pode ser usada nos casos graves. Medidas físicas de controle da temperatura corporal devem ser adotadas no caso de hipertermia, como uso de compressas geladas ou borrifagem de água fria sob a superfície corporal do paciente.

ENDOTAL

O endotal é um herbicida de contato com ação desfoliante, muito usado na colheita de algodão, que também atua como algicida e no controle de plantas aquáticas.

O contato com o produto pode levar à irritação dérmica, ocular e da mucosa gastrintestinal e podem ocorrer náuseas, vômitos, diarreia. Há relatos de casos graves em que a ingestão levou à hemorragia intestinal com instabilidade hemodinâmica, hipotensão, acidose metabólica, oligúria e hipoxemia. A história clínica é essencial para o diagnóstico da intoxicação.

Não há antídoto específico e o tratamento consiste no suporte clínico, garantindo a estabilidade hemodinâmica e respiratória do paciente. Estão indicados a lavagem gástrica até duas horas após a ingestão, administração de carvão ativado e o uso de bloqueadores de secreção ácida. A indução de vômitos não é recomendada.

TRIAZINAS

A atrazina é um herbicida seletivo de primeira geração, do grupo das triazinas, sintetizados a partir do cloreto cianurônico. Apresenta baixa toxicidade aguda. As informações sobre seus efeitos na saúde humana são insuficientes, logo, o máximo cuidado deve ser tomado.

TOXICINÉTICA

As clorotiazinas são lentamente absorvidas pela pele, porém são bem absorvidas por via oral. São metabolizadas pelo citocromo P450 e tem excreção renal. O produto inibe a fotossíntese das plantas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Estes herbicidas causam hipersensibilidade após exposição prolongada ou repetida com a pele, levando à irritação da pele, olhos e mucosas. Foi descrito um caso de polineuropatia sensiomotora em paciente exposto por vários dias à atrazina.

TRATAMENTO

O tratamento visa à descontaminação das áreas de contato, assim como medidas sintomáticas e de suporte. A lavagem gástrica é indicada até duas horas após a ingestão, porém deve-se ter cuidado quando a ingestão ocorre concomitante ao surfactante ou solvente hidrocarboneto. Não há antídoto específico.

UREIAS MODIFICADAS

São herbicidas muito usados e apresentam baixa toxicidade. Monolinuron, monuron, clortoluron, diuron, fenuron e siduron são os principais representantes dessa classe. Possuem o efeito de inibir a fotossíntese nos vegetais.

É frequente, na agricultura, a mistura deste tipo de agente com outros, portanto, se o paciente apresenta manifestações clínicas não justificadas pela intoxicação por herbicida ureico, a hipótese de intoxicação por um contaminante deverá ser levantada.

FARMACOLOGIA

São bem absorvidos pelo trato digestivo e vias respiratórias. No homem, estas drogas são metabolizadas no fígado, produzindo derivados da hidroxicloroanilina, sendo que este metabólito funciona como agente metemoglobinizante.

A exposição humana oral é a única que exige cuidados médicos, pois as ureias modificadas são metabolizadas em oxidantes fortes que causam a conversão da hemoglobina em metemoglobina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais sistêmicos de toxicidade são determinados pelos níveis séricos de metemoglobina. O nível considerado fisiológico da metemoglobinemia é de 1% a 2%, mas concentrações de até 5% são bem toleradas. Valores de metemoglobinemia de 10% a 20% costumam causar cianose assintomática ou dispneia discreta. Valores entre 20% e 50% levam a dispneia, cianose, fraqueza, fadiga, tonteira, cefaleia e taquicardia. Níveis séricos de metemoglobina acima de 50% são associados a cianose, convulsões, torpor, coma, arritmias cardíacas e morte.

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico baseia-se na anamnese e exame clínico, não se fazendo necessária a mensuração dos níveis plasmáticos dos agentes tóxicos.

Os níveis séricos de metemoglobina devem ser monitorizados. O hemograma deve ser solicitado no momento da admissão, pois anemia prévia pode agravar o caso. Também servem de parâmetro para futuras comparações, lembrando-se que pode ocorrer hemólise grave.

A gasometria arterial é necessária nos casos que estejam em ventilação mecânica.

TRATAMENTO

Os sinais de alarme são dificuldade respiratória e cianose de extremidades e labial, sendo que estes e outros sintomas podem aparecer tardiamente, até 14 horas após a ingestão.

O uso do carvão ativado na dose de ataque de 50 g está indicado até 12 horas após a ingestão.

Nos casos em que os níveis de metemoglobinemia alcançam 30%, bem como naqueles em que há comorbidade, como doença pulmonar ou cardíaca, e nas gestantes, deve-se usar o azul de metileno.

O azul de metileno é encontrado em solução a 1% e usa-se 1 a 2 mg/kg/dose em infusão venosa lenta. A dose pode ser repetida em 30 a 60 minutos.

O paciente intoxicado deve ser observado por, no mínimo, 24 horas ou até 12 horas após ter se tornado assintomático.

CLORATO DE SÓDIO

Herbicida largamente utilizado, sua fórmula química é $NaClO_3$. É comercializado em forma de tablete ou pó de cor branca que precisa ser dissolvido em água antes da aplicação.

FARMACOLOGIA

O clorato de sódio é um poderoso agente oxidante que é absorvido pela mucosa do trato gastrintestinal e causa conversão da hemoglobina em metemoglobina, a exemplo das ureias modificadas. Apresenta também potencial nefrotóxico, podendo causar necrose tubular aguda. Acredita-se que a dose letal seja de 20 a 30 gramas, mas há relatos de sobrevivência após a ingestão de 100 gramas do produto.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas iniciais são decorrentes da irritação da mucosa gastrintestinal, como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Espera-se cianose em 50% dos pacientes expostos e dispneia em 20% deles. Podem ocorrer também graus variáveis de hemólise, hipercalemia, hipóxia e metemoglobinemia. O diagnóstico é feito baseado na história de ingestão.

É necessária a monitorização do equilíbrio hidroeletrolítico, principalmente dos níveis séricos de potássio e de metemoglobina. Em virtude da capacidade hemolítica deste agente, poderá ser observado aumento dos níveis plasmáticos de desidrogenase lática (LDH) e hemoglobinúria. A função renal deve ser acompanhada.

TRATAMENTO

Suporte clínico geral acrescido de descontaminação gástrica com soro fisiológico, a ser realizado até duas horas após a ingestão. Em seguida, o carvão ativado deverá ser administrado como adsorvente.

Tiossulfato de sódio (hipossulfito de sódio) é o antídoto específico, que deve ser dado o mais precocemente possível na dose de 2 a 5 gramas

diluídos em 200 mL de bicarbonato de sódio a 5% por via oral ou intravenosa. O hipossulfito de sódio age inativando o íon clorato.

O azul de metileno pode ser usado para reduzir a metemoglobinemia, mas sua utilidade é limitada, pois os níveis séricos de NADPH estão baixos. Deve-se usá-lo na dose de 1 a 2 mg/kg/dose em infusão venosa lenta.

Pacientes que evoluem com insuficiência renal devem ser submetidos à hemodiálise, que também é efetiva na remoção do clorato de sódio.

Hemotransfusões podem ser necessárias em casos de hemólise maciça.

DINITROANILINAS

As dinitroanilinas são compostos geralmente utilizados como herbicidas. Os compostos mais comuns no Brasil são: trifluralin, butralin, oryzalin e pendimethalin.

São considerados pouco tóxicos para o homem, mesmo após ingestão. Acredita-se que os principais problemas após a intoxicação estejam relacionados aos solventes utilizados em sua preparação.

Lavagem com água e sabão está recomendada para os casos de exposição cutânea.

Se ingeridos, deve-se dar mais atenção aos compostos utilizados como solventes do que ao próprio herbicida, pesando-se os riscos e os benefícios da lavagem gástrica. O tratamento é suportivo.

DIFENIL-ÉTERES

São registrados poucos casos de intoxicação humana. Os principais representantes deste grupo são: aciflorfen, acifluorfen-metil, diclofop, fomesafen, lactofen, nitrofen e oxifluofen.

Os difenil-éteres são pouco absorvidos pela via digestiva. Após a exposição cutânea e da conjuntiva ocular, causam apenas irritação leve.

Em casos de ingestão, podem ocasionar dor abdominal, diarreia, ataxia, letargia, dificuldade respiratória, tremores e convulsões. Esses casos devem ser abordados com descontaminação do trato gastrintestinal a partir de lavagem por sonda nasogástrica. O tratamento será suportivo, não havendo antídoto específico.

ACETAMIDAS OU ETANAMIDAS

As intoxicações em humanos são consideradas raras. Entre esses compostos, têm-se: acetoclor, benoxacor, diclormida, dimetenamida, flufenacet, furilazola, metolaclor e metribuzin. Os relatos disponíveis são de irritações cutâneas, não havendo registro de intoxicações graves por via oral. Na exposição cutânea, recomenda-se a lavagem do local com água abundante e sabão.

PARAQUAT/DIQUAT

Por sua altíssima toxicidade e complexidade clínica das intoxicações, é abordado em capítulo separado.

REFERÊNCIAS

1. Amarante Junior OP, Santos TCR, Brito NM, Ribeiro ML. Glifosato: Propriedades, Toxicidade, usos e legistação. Quim Nova, 2002, Vol. 25, No. 4, 589-593.
2. Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na Prática Clínica. 1ª edição, 179-186. 2001, Belo Horizonte, Folium.
3. Aposhian HV, Maiorino RM, Rivera M, *et al.* Human studies with the chelating agents, DMPS and DMSA. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1992;30(4):505-28.
4. Bergner H, Constantinidis P, Martin JH. Industrial Pentachlorophenol Poisoning in Winnipeg. Can Med Assoc J. 1965 Feb 27;92:448-51.
5. Bradberry SM, Watt BE, Proudfoot AT, *et al.* Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2000;38(2):111-22.
6. Chang CB, Chang CC. Refractory cardiopulmonary failure after glyphosate surfactant intoxication: a case report. J Occup Med Toxicol. 2009;4:2.
7. Cheng TH, Lin LJ, Hsiao K, Chou M. Case Report. Acute pancreatitis caused by severe glyphosate-surfactant oral intoxication. American Journal of Emergency Medicine (2008) 26, 384.e3–384.e5.
8. Cox C. Glyphosate (Round up). Journal of Pesticide Reform/Fall. 1998- vol. 18, No 3.
9. Gawarammana I. Acute human self-poisoning with bispyribac-containing herbicide Nominee®:

A prospective observational study. Clin Toxicol (Phila). 48(3): 198–202, 2010.

10. Gray RE, Gilliland RD, Smith EE, *et al.* Pentachlorophenol intoxication: report of a fatal case, with comments on the clinical course and pathologic anatomy. Arch Environ Health. 1985 May-Jun;40(3):161-4.

11. http://www.olca.cl/oca/plaguicidas/plag04.htm, 21/09/2011.

12. http://www.opas.org.br/sistema/arquivos/livro2.pdf, 17/08/2011.

13. Lee CH, Shih CP, Hsu KH, *et al.* The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. Am J Emerg Med. 2008 Mar;26(3):275-81.

14. Lee HL, Kan CD, Tsai CL, *et al.* Comparative effects of the formulation of glyphosate-surfactant herbicides on hemodynamics in swine. Clin Toxicol (Phila). 2009 Aug;47(7):651-8.

15. Lo YC, Yang CC, Deng JF. Acute alachlor and butachlor herbicide poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2008 Sep;46(8):716-21.

16. Maximiano AA, Fernandes RO, Nunes FP, Assis MP, Matos RV, Barbosa CCS, Oliveira-Filho EC. Utilização de drogas veterinárias, agrotóxicos e afins em ambientes hídricos: demandas, regulamentação e considerações sobre riscos à saúde humana e ambiental. Ciência e Saúde Coletiva, 2005, 10 (2).483-491.

17. Pereira AL, Petersen GO, Leite CE, Teixeira AC, Vargas VMF, Thiesen FV. Avaliação da exposição ao Pentaclofenol na população do município de Triunfo-RS. X Salão de Iniciação Científica PUCRS. 2009.

18. Morales IC, Pazos CB. Pentaclorofenol, Toxicologia e riesgos para el ambiente. Madera e Bosques. 1998, 4(2), 21-37.

19. Roberts DM, Seneviratne R, Mohammed F, *et al.* Intentional self-poisoning with the chlorophenoxy herbicide 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA). Ann Emerg Med. 2005 Sep;46(3):275-84.

20. Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, *et al.* A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2010 Feb;48(2):129-36.

21. Williams GM, Kroes R, Munro IC. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. Regul Toxicol Pharmacol. 2000 Apr;31(2 Pt 1):117-65.

22. Zawarhir S. Acute intentional self-poisoning with a herbicide product containing fenoxaprop-P-ethyl, ethoxysulfuron, and isoxadifen ethyl: a prospective observational study. Clinical Toxicology (2009) 47, 792–797.

UNIVERSIDADE DE MINHO

Hidrocarbonetos 30

Délio Campolina
Pedro Henrique de Lima Prata

Os hidrocarbonetos (HC) mais importantes do ponto de vista toxicológico são os solventes, removedores, combustíveis e gases. A listagem de HC puros, substituídos, derivados ou constituintes da formulação de produtos diversos é imensa e dinâmica, crescendo a cada dia com o desenvolvimento de novas substâncias. Praticamente todas as pessoas do mundo industrializado já estiveram ou estão expostos aos HCs solventes, álcoois e gases, desde moléculas pequenas de um carbono até sólidos com cadeias de numerosos carbonos. Existe significativa subnotificação de intoxicações e óbitos devido à baixa procura por atendimento e à dificuldade diagnóstica em níveis hospitalares e médico-legais. Amostras de ar nas grandes cidades raramente não apresentam resíduos de HC. Como o nome indica, a base da composição dos HCs são átomos de carbono e de hidrogênio. A persistência no meio ambiente é variada. Podem ser altamente resistentes à biodegradação, especialmente os HCs policíclicos aromáticos (PAH) de maiores pesos moleculares. A maioria dessas substâncias é derivada da indústria do petróleo. Entretanto, elas também podem ser originadas de vegetais, animais, gás natural e carvão mineral, com seu estado físico variando de acordo com o tamanho e a configuração da cadeia. Dessa forma, nas condições normais de temperatura e pressão (CNTP), os HCs alifáticos não substituídos podem ser encontrados na fase gasosa (um a quatro carbonos), na fase líquida com viscosidade variada (cinco a 19 carbonos), até sólidos nas cadeias mais longas, acima de 19 carbonos.

São comuns as intoxicações por HC em trabalhadores em seus locais de trabalho. Entretanto, elas só são conhecidas quando atingem importante nível de intoxicação, quando são notificados, ficando os casos leves sem notificação. Um segundo grupo são as crianças, que os ingerem ou inalam acidentalmente. O terceiro são as pessoas que os ingerem como tentativa de autoextermínio; e o quarto grupo são as pessoas que os inalam como drogas de abuso. É relativamente comum intoxicações, principalmente por combustíveis, como a gasolina, que possui vários HCs e aditivos em sua composição, pelo acidente ao sugar o produto utilizando uma mangueira. Esse hábito utilizado para transferir solventes diversos e combustíveis pode terminar em ingestão de quantidades significativas dessas substâncias. Trabalhos têm mostrado intoxicação crônica com distúrbios neurológicos em frentistas que ficam expostos aos vapores dos combustíveis ao abastecer várias horas por dia.

Devido à sua diversidade e número, alguns HCs mais comuns são classificados e relacionados nos Quadros 30.1, 30.2 e 30.3. Neste capítulo serão abordados os HCs de modo geral; alguns são discutidos em capítulos específicos.

Quadro 30.1 Classificação dos hidrocarbonetos

Classificação	Tipo	Definição	Exemplos	Usos
Alifáticos (Não cíclicos)	Alcanos	Saturados(Sat)	Metano, etano, propano, butano, n-hexano	Gás de cozinha
	Alquenos (olefinas)	Insatutados (Ins) uma ligação dupla entre carbonos	Eteno, propeno, buteno	Fabricação de plásticos
	Alcadienos	(Ins)duas ligações duplas entre carbonos	1,2 - pentadieno	Fabricação de borrachas
	Alquinos (acetilenos)	(Ins)uma ligação tripla entre carbonos	Acetileno (etino), propino	Gás de maçarico
	Poli-isoprenos	(Ins)Polímeros de C5H8	Polímeros do 2-metil 1,3-butadieno	Borracha

Quadro 30.2 Classificação dos hidrocarbonetos

Classificação	Tipos	Subtipos	Exemplos/usos
Cíclicos	Alicíclicos (Sat)	Cicloparafinas (naftenos) Ciclo-olefinas	Metano, etano, propano, butano, n-hexano
	Aromáticos	Benzeno, tolueno, xileno, Naftaleno, Antraceno, PAHs	Solventes, removedores, colas, pragicidas, petróleo, óleo, creosoto, alcatrão, corantes, plásticos, tintas, produtos de borracha, etc
	Terpenos cíclicos	Polímeros do isopreno	Derivados de óleos vegetais (limoneno, cânfora, mentol). Diversos usos

Quadro 30.3 Produtos puros ou derivados mais comuns de uso geral e doméstico

Ceras	Gasolina
Colas	Benzina
Combustíveis em geral	Benzeno
Desodorantes	Tolueno
Inseticidas	Clorofórmio
Lâmpadas decorativas	Nafta
Lubrificantes	Óleos minerais
Naftalina	Querosene
Óleos	Cloreto de metileno
Parafina e velas	Destilados minerais
Removedores de tinta	Tricloroetano
Gás de cozinha	Solventes
Tintas	Tetracloreto de carbono
Vernizes	Tricloroetileno
Produtos cosméticos	Tetracloroetileno
Laxativos	Xileno

Existe grande preocupação social com o crescente número de adolescentes, e mesmo crianças, usuários de HC como inalantes. A inalação desses xenobióticos é frequente porque as substâncias são baratas e vendidas legalmente. A exigência para a aquisição é, geralmente, apenas a maior idade (18 anos). Quando o hábito de uso de inalantes iniciou, acreditava-se que esse tipo de abuso era inócuo, mas após relatos de mortes súbitas na década de 60, pesquisas evidenciaram o potencial de morbimortalidade dessas drogas. Depois desse período, vários trabalhos têm mostrado o significativo número de óbitos em diversos países, principalmente nas décadas de 80, 90 e até os dias atuais.

Existem três maneiras principais de inalação: diretamente de um recipiente (*sniffing*), de um pedaço de tecido embebido no hidrocarboneto (*huffing*) e pela aerossolização em um saco, cobrindo o nariz e a boca, seguida de diversas respirações (*bagging*).

Os HCs mais utilizados como drogas de abuso inalantes são, logicamente, substâncias voláteis. Combustíveis, como a gasolina, e solventes, como os aromáticos, são muito utilizados para esse fim. No Brasil, segundo dados da Secretaria Nacional

Antidrogas, os inalantes mais usados são a benzina, o esmalte de unha, a água raz, o *thinner* – o mais utilizado e facilmente adquirido (Figura 30.1), a cola (Figura 30.2) e o cheirinho da loló. O loló é uma mistura de éter etílico e clorofórmio em proporções variáveis. Outra droga que foi muito popular no século XX, mas ainda utilizado atualmente em aromatizadores de ambiente importados, é o "lança-perfume", que se trata de uma mistura de éter, clorofórmio e o cloreto de etila, que pode ser o único componente do lança-perfume original. Esses produtos eram farta e livremente utilizados no carnaval, mais para jogar nas pessoas. Quando o seu uso passou a ser inalado diretamente, foi inicialmente proibida essa ação, que tinha que ser escondida, e finalmente proibida a sua comercialização.

Felizmente o benzeno foi proibido para a maioria das aplicações, não estando facilmente disponível no mercado, exceto para aplicações industriais e científicas.

Figura 30.1 Lata de *thinner*.

O gás de cozinha e de isqueiro (propano e butano) também são usados como inalantes, provocando intoxicações graves. Os *poppers*, de surgimento como droga de abuso mais recente, são nitritos, notadamente o nitrito de amila (utilizado no tratamento da intoxicação por cianeto), e são vendidos em pequenos frascos. Sua ação é diferente, causando vasodilatação e relaxamento muscular e não serão abordados neste capítulo.

Figura 30.2 Lata de cola de contato (cola de sapateiro).

Diversos trabalhos têm mostrado, especialmente entre estudantes, que os solventes são a terceira droga psicotrópica mais utilizada no Brasil, sendo superados apenas pelo cigarro comum e o álcool. No Quadro 30.4 estão relacionadas as principais substâncias ativas encontradas nos produtos mais comumente utilizados como inalantes.

FARMACOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Praticamente todos os HCs são depressores do sistema nervoso central (SNC) e, quando inalados, têm cinética semelhante à dos anestésicos inalatórios. São lipossolúveis, atravessando a barreira hematoencefálica. Alguns HCs voláteis agem em receptores específicos do SNC, afetando canais iônicos. Ocorre bloqueio nicotínico e eles interagem com os receptores de acetilcolina, intensificando a ligação com esse neurotransmissor. Também estimulam a atividade das vias GABAérgicas. Exercem efeito inicial excitatório e, a seguir, depressor do SNC, inibição e estímulo dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). Quanto às vias de glutamato, alguns inibem essa neurotransmissão, como o tolueno, outros estimulam a liberação desse aminoácido, podendo causar excitabilidade, a princípio, e indução à abstinência. A exposição prolongada a alguns hidrocarbonetos pode alterar também vias dopaminérgicas e provocar sensação de recompensa e dependência. Devem-se considerar também as alterações mentais causadas pela hipóxia secundária à inalação ou aspiração dos HC.

Quadro 30.4 Principais hidrocarbonetos encontrados nos inalantes mais comuns

Classe Substâncias Produtos	Tipos	Subtipos
Solventes voláteis	Hexano, acetato de etila, benzeno, cloreto de etila, diclorometano, tricloroetileno, etanol, acetona, nafta, benzeno, tolueno, xileno, cetonas	Colas, vernizes, esmaltes, tintas, removedores, *thinner*, diluentes, lança-perfumes, corretivos, gasolina, *sprays*, fixador de cabelos e desodorantes
Gases	Butano, propano, freon, (hidrocarbonetos fluoretados)	Gás de isqueiro, de cozinha, de geladeira
Nitritos	Nitrito de amila e nitrito de butila	Odorizador de ar e *poppers*
Outros	Éter, clorofórmio, óxido nitroso	Anestésicos, álcool

Essas substâncias podem ser absorvidas, via inalatória, cutânea ou oral, dependendo de suas propriedades físicoquímicas, como peso molecular, viscosidade, volatilidade, tensão superficial e polaridade. A estrutura química é o determinante para a capacidade de absorção de cada sítio. A principal via de exposição é a inalatória e a difusão ocorre passivamente pelos alvéolos. HCs aromáticos são bem absorvidos por essa via, enquanto que entre os alifáticos apenas os com cadeias inferiores a 16 carbonos são bem absorvidos pelos pulmões. O mecanismo envolvido na patogênese da lesão não está completamente elucidado, mas acredita-se que ocorra lesão direta dos pneumócitos e interferência na camada de surfactante. As características que mais influenciam na toxicidade pulmonar são a viscosidade, a tensão superficial e a volatilidade, mas não está claro qual das três tem mais influência. Quanto mais volatilidade do HC, mais toxicidade, sendo menor à medida que aumentam a viscosidade e a tensão superficial.

A absorção via trato gastrintestinal dos HCs alifáticos é inversamente proporcional ao seu peso molecular. Moléculas com mais de 32 carbonos não são absorvidas por essa via, como o óleo lubrificante e o asfalto. Compostos aromáticos halogenados são bem absorvidos e representam alto risco de complicações cardíacas.

O contato da pele com HC é frequente; entretanto, a absorção via cutânea é menor que em outras vias. A pele é composta de estruturas lipofílicas e hidrofílicas, de modo que, para a substância ser bem absorvida, deve ter caráter anfótero. As características da pele que interferem na absorção são as mesmas para outros medicamentos (área de exposição, espessura, hidratação da pele, áreas de abrasão ou solução de continuidade). Em casos de imersão em hidrocarbonetos, a via cutânea se torna importante e casos de toxicidade significativa já foram relatados com tetracloreto de carbono, tetracloroetileno e fenol.

A distribuição dos HCs após a absorção depende de seu coeficiente de solubilidade, teor de lipídeos e vascularidade. Armazenam-se em tecidos gordurosos e sofrem metabolismo hepático pelo sistema de função oxidase misto. A excreção ocorre por via respiratória inalterados ou pela urina e fezes como produtos conjugados ou bile. Alguns metabólitos são mais tóxicos do que as substâncias originais. A meia-vida dos hidrocarbonetos é variável, assim como as doses letais.

Os casos graves e de óbito em exposições agudas estão geralmente relacionados às arritmias devido à sensibilização do miocárdio às catecolaminas, alterações nos seus canais iônicos e membranas, arritmias importantes, reflexo vagal, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e edema agudo de pulmão.

Alguns produtos, devido às suas propriedades físico-químicas e seu uso como solvente, são estudados junto a essa classe, embora não sejam propriamente HC, como o tetracloreto de carbono, que tem todos os hidrogênios substituídos. É bem absorvido por todas as vias, inclusive a cutânea.

A composição da gasolina é complexa, possuindo parafinas, cicloparafinas, HC oleofínicos e aromáticos e aditivos. A exposição a ela não pode ser negligenciada.

O querosene também é um derivado do petróleo e é constituído principalmente de hidrocarbonetos da série dos alcanos de cadeia de 10 a 15 carbonos e aromáticos, como derivados do alquilbenzeno e naftaleno.

A exposição crônica principalmente aos HCs aromáticos pode provocar câncer. Entre os meca-

nismos primários de carcinogênese e genotoxicidade dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAHs), acredita-se que um deles seja a formação de dióis epóxidos que se ligam ao DNA. Entre os PAHs com evidência de carcinogenicidade baseada em estudos experimentais em animais podem ser citados: benzoantraceno, benzofluoranteno, benzopireno, dibenzoacridina, dibenzo-antraceno, dibenzocarbazol, indenolpireno e 5-metilcriseno. Outros aromáticos mais simples também são cancerígenos, como o benzeno e seus derivados.

A toxicidade dos HCs, portanto, vai depender muito da classe do toxicante e seus órgãos-alvo, da via e tempo de exposição (Quadro 30.5).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

De modo geral, pode-se dividir o quadro clínico agudo em fases, conforme a gravidade do caso. A primeira fase assemelha-se à embriaguez alcoólica e por maconha, com quadro de torpor, rubor, excitação, euforia, sensação de bem-estar, desinibição, verborreia, zumbido, vertigem. Ainda nessa fase pode-se evoluir para agitação, inconveniência e violência. O solvente pode provocar irritação ocular, tosse, espirros náuseas e vômitos. Segue-se a essa primeira fase a fala arrastada, confusão mental e alucinações. Finalmente, o caso pode evoluir, principalmente se não houver interrupção da exposição ou descontaminação, para embriaguez completa, ataxia, queda, arreflexia, fala desconexa, convulsões, insuficiência cardíaca e/ou respiratória, coma e óbito. De modo mais específico, a seguir as manifestações são descritas por sistemas.

PULMONARES

A aspiração é a principal via de lesão pulmonar e os vômitos constituem um fator associado à toxicidade pulmonar. Pneumonite grave também pode ocorrer com exposições intravenosas a hidrocarbonetos. Experimentos em animais demonstraram que os HCs lesam o primeiro leito capilar que encontram, sejam eles pulmonares ou não. Lesões pulmonares secundárias à ingestão de hidrocarbonetos são menos frequentes, visto que o primeiro leito capilar encontrado será o hepático.

A maioria dos pacientes que desenvolve toxicidade pulmonar apresenta tosse, sufocação e dispneia. Com a dispersão da substância pelas pequenas vias aéreas, pode ocorrer broncoespasmo, exacerbando a depressão do SNC. O esforço respiratório é comum e hemoptise pode estar presente em casos graves, assim como o edema agudo de pulmão.

Evidências radiológicas de pneumonite desenvolvem-se em elevado número de pacientes e geralmente estão presentes até quatro horas após a exposição. Os sinais radiológicos mais específicos são hiperdensidades peri-hilares, exacerbação da trama broncovascular, infiltrados bibasais e consolidações. O pulmão mais acometido é o direito. As alterações radiológicas atingem seu máximo normalmente até o sétimo dia pós-exposição e a melhora radiológica não tem correlação com a melhora clínica.

Quadro 30.5 HC mais comuns e suas toxicidades

Hidrocarbonetos	Via de exposição	Toxicidade
Destilados de petróleo simples: Gasolina, querosene, hexano, corretivos	Pulmonar (pouca absorção GI, mas risco de aspiração)	Pulmonar, depressão SNC, hipóxia, insuficiência respiratória crônica
Aromáticos e HC halogenados (Cl) aromáticos e alifáticos: clorofórmio, diclorometano, cloreto de metileno, clorobenzeno, tintas, colas, tolueno, cheiro da lolo, aromatizadores	Inalação e ingestão	Asfixia
Praticamente todos os HCs	Ocular e dérmica	Irritação e lesão ocular, queimaduras pelos gases liquefeitos, absorção com ações sistêmicas conforme agente e lesão dérmica na exposição crônica
Solventes e derivados (querosene, nafta, gasolina, praguicidas líquidos, terebentina)	IM e IV	Processo inflamatório local, necrose, febre, intoxicação sistêmica

O sinal da dupla-bolha pode estar presente na loja gástrica e é devido à imiscibilidade do HC no suco gástrico. Bronquiectasias, atelectasias, pneumatoceles e mais tardiamente DPOC podem ser complicações de aspiração de HC.

A via inalatória causa menos lesões diretas do que a aspiração. Uma particularidade que deve ser mencionada é o fato do diclorometano, ou cloreto de metileno, frequentemente encontrado em removedores de tinta e propelentes, ser metabolizado no fígado, gerando monóxido de carbono quatro a oito horas após a inalação. Pode provocar, consequentemente, asfixia pelo monóxido de carbono, sendo importante pensar nessa possibilidade no atendimento ao intoxicado.

CARDÍACAS

Os HCs podem ser cardiotóxicos por qualquer via de exposição. Os mais frequentemente envolvidos na toxicidade cardíaca são os halogenados, o benzeno, o tolueno e a gasolina. A inalação de compostos halogenados alifáticos ou aromáticos está associada à morte súbita.

As manifestações mais frequentes são as taquiarritmias, prolongamento do intervalo QTc, fibrilação atrial, onda U e extrassístoles. Pode ocorrer depressão miocárdica, por mecanismo ainda não bem esclarecido.

SISTEMA NERVOSO

Os mecanismos envolvidos nas manifestações clínicas no SNC foram descritos anteriormente. A exposição crônica a agentes inalatórios, principalmente ao tolueno, está relacionada à leucoencefalopatia e pode causar a "síndrome dos pintores", caracterizada por espasticidade, disartria, ataxia e demência. Outros HCs podem levar a alterações comportamentais, hiposmia, dificuldade de concentração, fala arrastada, tremores nas mãos, instabilidade da marcha, piora da visão, nistagmo, hiper-reflexia, surdez, entre outras.

Com a exposição aguda, principalmente a agentes inalantes, pode ocorrer excitação transitória, acompanhada por euforia e alucinações visuais e auditivas, mas é seguida por depressão do SNC, podendo evoluir para anestesia geral. Outras formas de exposição geralmente levam direto à depressão do SNC.

Neuropatia periférica e craniana pode ser causada por alguns agentes, tais como o n-hexano e o tricloroetileno. Este último também está associado à neuralgia do trigêmeo.

O hexano é metabolizado em 2,5-hexanodiona. Pode provocar degeneração distal e morte maciça de axônios e desenervação.

HEPÁTICAS

Os HCs clorados são os mais hepatotóxicos. Isso ocorre devido ao metabolismo hepático dessas substâncias e está bem descrita com o tetracloreto de carbono. As lesões são reversíveis, a menos que sejam muito extensas. A hepatotoxicidade pode ser classificada em ordem decrescente: tetracloreto de carbono, benzeno, tricloroetileno e pentano. Podem ocorrer icterícia, dor em hipocôndrio direito e encefalopatia hepática.

GASTRINTESTINAIS

Muitos HCs são irritantes da mucosa gastrintestinal. Como discutido anteriormente, vômitos estão associados à toxicidade pulmonar. Diarreia e dor abdominal também podem estar presentes, assim como lesões cáusticas do trato gastrintestinal e da orofaringe. Pode-se observar hematêmese em casos de ingestões significativas de aromáticos.

RENAIS

Compostos halogenados, como o clorofórmio e o tetracloreto de carbono, são também nefrotóxicos e podem causar acidose tubular renal e insuficiência renal aguda. O tolueno pode causar hipocalemia grave, devido à excreção de potássio aumentada pela produção e excreção de hipurato, e acidose metabólica de *anion gap* normal.

CUTÂNEAS

Os HCs líquidos solventes causam irritação cutânea e mucosa, podendo provocar importantes lesões no contato agudo intenso. Alguns produtos de uso mais constante, como a gasolina e os removedores, são muitas vezes negligenciados e utilizados sem cuidado e com contato direto contínuo. Essa exposição pode provocar reações alérgicas e queimaduras graves, com manifestações sistêmicas importantes. Deve-se ressaltar também o contato com graxa, asfalto e piche, que podem apresentar particularidades que dificultam o tratamento.

Há uma lesão específica, conhecida como cloracne, associada à exposição a compostos aromáticos clorados, como as dioxinas.

A injeção muscular ou subcutânea, que geralmente ocorre em tentativas de suicídio, pode provocar necrose e necessitar de tratamento cirúrgico.

IMUNOLÓGICAS

Conforme já discutido, os HCs causam vasculites. Alguns autores relacionam a exposição crônica ao desenvolvimento da síndrome de Goodpasture (glomerulonefrite rapidamente progressiva com anticorpos antimembrana basal glomerular e hemorragia pulmonar), possivelmente consequente à vasculite.

HEMATOLÓGICAS

Pode ocorrer hemólise leve. Contudo, o benzeno é hematotóxico e está associado à hemólise intensa, anemia aplástica e leucemia mieloide aguda nas exposições crônicas. A baixa de plaquetas é um bom indicador biológico para o benzeno.

OBSTÉTRICAS

A inalação de HC durante a gestação está associada a uma síndrome fetal semelhante à síndrome alcoólica fetal (SAF). A teratogenicidade é marcada por dismorfia facial, crescimento intrauterino restrito e microcefalia. Difere-se da SAF por algumas características faciais, como micrognatia, implantação baixa do pavilhão auricular, implantação anormal do cabelo, fontanela anterior maior e comissuras labiais implantadas para baixo. As crianças nascidas de mães que inalaram hidrocarbonetos têm desenvolvimento mental atrasado quando comparadas a outras crianças de mesma idade, sexo e nível socioeconômico.

TESTES DIAGNÓSTICOS

A solicitação de análise toxicológica deve ser sempre precedida de avaliação dos benefícios que ela poderá trazer e da sua indicação e limitações. Entre as limitações encontra-se o fato da eliminação rápida, que pode tornar as análises quantitativas dos HCs muitas vezes inadequadas e de pouco significado clínico. Deve-se conhecer a farmacocinética, para se definir em que material e quando solicitar a análise. Por outro lado, as análises toxicológicas costumam exigir mão-de-obra especializada e equipamentos caros como os que empregam cromatografia gasosa e/ou líquida e detectores de massa ou captura de elétrons, entre outros. A análise toxicológica deve ser utilizada para diagnósticos diferenciais, objetivos forenses ou trabalhistas. Diversos são os exames laboratoriais indicadores de exposição aos HCs, além da pesquisa do próprio solvente. Por exemplo, o 3,5 hexanodiona para o hexano; ácido hipúrico e orto cresol para tolueno; metil-hipúrico para o xileno; fenol, ácido t,t- mucônico, ácido fenilmercaptúrico e hemograma com contagem de plaquetas para o benzeno. Esses exames geralmente são úteis nos casos crônicos e dificilmente estão disponíveis nos serviços de atendimento de urgência.

É importante ficar atento à possibilidade de coexposição aos metais pesados, como o chumbo no inalador crônico de gasolina (a gasolina brasileira não sofre mais adição de chumbo) ou asfixia por monóxido de carbono nos expostos ao cloreto de metileno.

Os exames visando a equilíbrio hidroeletrolítico, avaliação renal e hepática geralmente resultarão normais na primeira avaliação nas primeiras horas. Isso, porém, caracteriza um dos maiores cuidados que se deve ter na abordagem às intoxicações. Daí a algumas horas, ou mesmo minutos, o quadro pode se alterar completamente, à medida que a substância vai sendo absorvida ou agindo, especialmente se o toxicante for sis-

têmico. São imprescindíveis novas avaliações e as análises devem ser repetidas dentro de 24/48 horas. Hipoglicemia tem sido descrita raramente, mas a glicemia deve ser sempre medida, visto que está envolvida em diagnósticos diferenciais de confusão mental. Solicitar hemograma para avaliação de perdas sanguíneas, distúrbios de produção celular, infecções secundárias e comportamento leucocitário. A resposta endócrino-metabólica pode provocar leucocitose com desvio, sem significar infecção secundária. Deve-se, porém, estar atento à possibilidade de pneumonia que se segue à pneumonite de aspiração. Os pacientes com comprometimento respiratório devem ser submetidos ao exame de gasometria arterial, que pode mostrar evolução para hipoxemia e hipocapnia ou hipercapnia.

Se necessário, conforme agente (HCs halogenados) e quadro clínico instável, devem ser realizadas monitoração eletrocardiográfica contínua, oximetria de pulso e radiografias seriadas de tórax. Vale lembrar que não há correlação clínica radiológica quanto à gravidade da lesão pulmonar e que radiografias precoces podem não evidenciar quaisquer lesões. Entretanto, pacientes que não apresentarem alterações radiológicas seis horas após a exposição e estiverem assintomáticos têm bom prognóstico. As principais alterações radiológicas já foram discutidas anteriormente. Os pacientes oligossintomáticos devem permanecer hospitalizados, com observação clínica rigorosa. Nos assintomáticos, opta-se por reavaliar o paciente dentro de 24 a 48 horas após o acidente.

TRATAMENTO

Como qualquer emergência, a estabilização cardiopulmonar no paciente tem precedência sobre todas as demais medidas a serem tomadas. Há grande receio quanto ao uso de catecolaminas nesses pacientes, devido ao alto risco de arritmias fatais; logo, devem ser evitadas. A lidocaína tem sido usada com sucesso no tratamento da fibrilação ventricular. Deve-se observar, portanto, a sequência de estabilização da circulação, oxigênio, ventilação, fluidos parenterais, monitorização cardíaca e descontaminação (afastar da exposição, intubação se necessária, lavagem gástrica se indicada, com o cuidado de evitar aspiração, banho e óleo mineral após intubação, como demulcente, aumento de viscosidade, catártico).

Devido ao uso de HC na composição de inúmeros produtos, as intoxicações por esse toxicante são geralmente mistas. É importante tentar identificar as vias de exposição, os toxicantes envolvidos e sua quantidade, para a abordagem ideal do paciente. Sempre realizar boa coleta da história, prestar atenção aos odores que o paciente pode exalar e verificar lesões na boca e nariz.

É comum, no momento do acidente ou uso abusivo excessivo, haver perda da consciência e queda. Isso é comum no uso de inalantes e pode acarretar lesões importantes. Sempre examinar em busca de traumatismos crânio-encefálicos nos casos que apresentarem alterações neurológicas.

Muitas vezes não é possível que todos os HCs sejam identificados. Nesses casos, o tratamento consistirá no suporte de vida. Deve-se ter em mente que os efeitos deletérios dos HCs podem ter órgãos-alvo diferentes e a identificação do produto pode direcionar para uma propedêutica mais dirigida com ganhos para o paciente.

Embora a descontaminação seja sempre polêmica, na intoxicação aguda por HC tem papel vital, pois evita que o paciente continue a absorver o hidrocarboneto, e deve ser iniciada logo após a estabilização do doente. Deve-se ter cuidado para que a equipe atendente não se contamine, utilizando equipamentos de proteção individual, inclusive, se possível, máscara com filtro específico para solventes orgânicos. Caso a vítima se encontre em locais onde há grande quantidade de HCs voláteis, risco de explosões ou chamas, o Corpo de Bombeiros deve estar envolvido no resgate.

Há uma regra mnemônica que ajuda a lembrar quais HCs têm indicação de descontaminação gastrintestinal: CHAMP: cânfora, halogenados, aromáticos, metais e pesticidas. O método de escolha deve ser a lavagem gástrica, visto que vômitos estão relacionados à pneumotoxicidade, pela volatilidade de alguns compostos e risco de aspiração. Esta deve ser indicada em pacientes sintomáticos e um tubo mais fino (18) está mais bem indicado, pois acarreta menos risco de aspiração. Caso o reflexo de tosse esteja suprimido, a proteção de vias aéreas deve ser instituída antes. Geralmente, isso ocorre quando a Escala de Coma de Glasgow for igual ou inferior a oito.

Em caso de contato com as roupas, realizar descontaminação cutânea com água e sabão e trocar todas as vestimentas do paciente. Coloque a vítima em local ventilado. Deve-se estar atento à possibilidade de combustão e o risco da falta de cuidado com as roupas e demais materiais contaminados.

O carvão ativado e os catárticos não têm papel nas intoxicações isoladas por hidrocarbonetos e só têm indicação se houver coingestão de substâncias que os indiquem.

Em casos de inalação, realizar oxigenioterapia e, em caso de broncoespasmo, realizar micronebulização com broncodilatadores. Arritmias cardíacas secundárias à inalação têm mau prognóstico e o propranolol e o esmolol têm se mostrado eficazes no tratamento de arritmias ventriculares. A agitação dos pacientes que inalaram HC pode ser tratada com benzodiazepínicos, que são drogas seguras e efetivas.

A internação do paciente deve ser considerada, diante de sinais e sintomas de toxicidade, nas alterações radiológicas sugestivas de aspiração, nos casos com toxicidade orgânica potencial, como o hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e hematotoxicidade, nas tentativas de autoextermínio e em grande exposição.

PROGNÓSTICO

O paciente agudamente intoxicado acidentalmente, que sobreviveu ao episódio agudo sem lesões importantes tem o prognóstico favorável e sem complicações.

Na aspiração de destilados do petróleo, após as primeiras 24 horas, a extensão do envolvimento pulmonar indica a gravidade. Infiltrado de mais de 30% dos pulmões requer duas a quatro semanas para resolução. Não há efeitos pulmonares a longo prazo.

Na intoxicação aguda por HCs aromáticos, a morte pode ocorrer até três dias após o evento. A progressão rápida dos sintomas e a falta de resposta à remoção dos hidrocarbonetos indicam pior prognóstico.

Nas intoxicações por inalação voluntária, a maioria dos pacientes evolui bem, entretanto, há indicação de acompanhamento psicológico e com equipe multidisciplinar para tratar o vício e evitar novos episódios. A reexposição frequente ao solvente, especialmente aos aromáticos, pode colocar o paciente na condição de exposto crônico, com possibilidade de evolução de câncer (Figura 30.3).

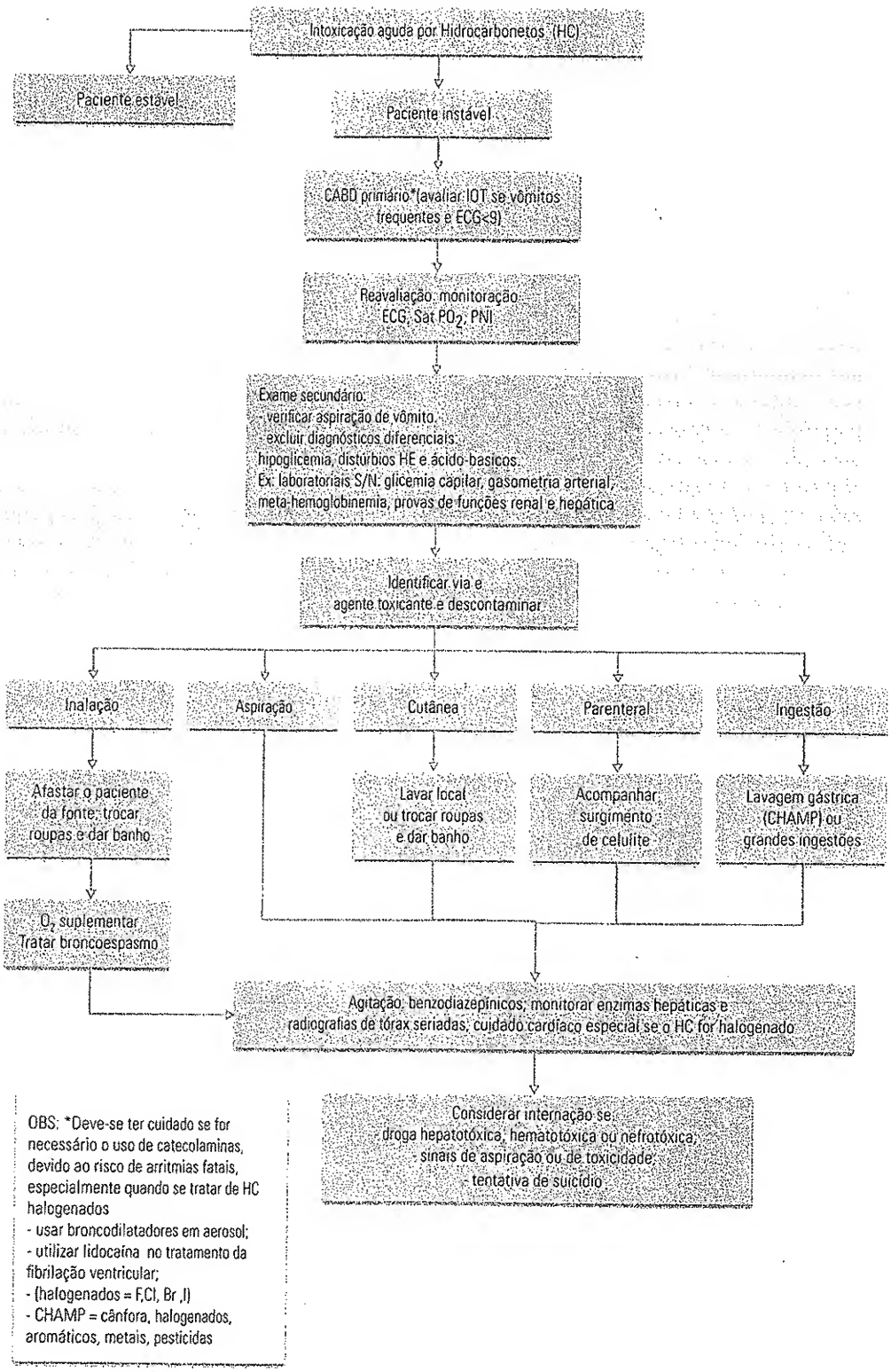


Figura 30.3 Algoritmo para abordagem da intoxicação aguda por hidrocarbonetos.

REFERÊNCIAS

1. ATSDR; Toxicological Profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Atlanta, GA: Dept Health Human Services, Agency Tox Sbs Disease Reg. Toxicol Inform Branch. Acesso em: 20/09/2012. Disponível em:http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html.
2. Bond GR. Hepatitis, rash and eosinophilia following trichloroethylene exposure: a case report and speculation on mechanistic similarity to halothane induced hepatitis. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1996;34(4):461-6.
3. Bruchner JV, Anand SS, Warren DA. Toxic effects of solvents and vapors; In: Casarett LJ, Klaassen CD: Toxicology: the basic science of poisons. 7th Ed, copyright 2008 by The McGraw-Hill Companies, inc, 981-1049.
4. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle – Urgências e Emergências 2012/13. Artes Médicas Ltda ; 2012. Parte I- Cap 3, 26:43.
5. Endom EE, Perry H, Ewald MB, Wiley JF. UpToDate Online 18.2. Acesso em 30 de Julho de 2010. Inhalant abuse in children and adolescents; [19]. Disponível em: http://www.uptodate.com/.
6. EPA/Office of Pollution Prevention and Toxics; High Production Volume(HPV) challenge Program's Robust Summaries and Test Plans. Available from: http//www.epa.gov/chemrtk/viewsrch.htm on Paraffinic Naphthas.
7. Gummin DD, Hryhorczuk DO. Inseticides: Hydrocarbons. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LW. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hil; 2006. p. 1429-4.
8. Hoffman RS, Nelson LW, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR. Hidrocarbons In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: Copyright © 2007 by The McGraw-Hill Companies McGraw-Hil; p. 794-803.
9. Hoet P, Graf ML, Bourdi M, *et al.* Epidemic of liver disease caused by hydrochlorofluorocarbons used as ozone-sparing substitutes of chlorofluorocarbons. Lancet. 1997 Aug 23;350(9077):556-9.
10. Lewander WJ, Aleguas A, Ewald MB, Wiley JF. UpToDate Online 18.2. Acesso em 30 de Julho de 2010. Hydrocarbon poisoning; [14]. Disponível em: http://www.uptodate.com/.
11. Lifshitz M, Gavrilov V. Central nervous system toxicity and early peripheral neuropathy following dermal exposure to methyl bromide. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2000;38(7):799-801.
12. Long H. Inhalants. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LW. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hil; 2006. p. 1192-1201.
13. Micromedex 1.0 – Poisindex [base de dados na internet]. Thomson Reuters. Atualizada em 14 de Maio de 2010; acesso em 30 de Julho de 2010. Hydrocarbons; [42]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/.
14. Najar RLA. Hidrocarbonetos, In Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. Belo Horizonte: Folium, 2001; 24: 187-91.
15. Secretaria Nacional Antidrogas – SENAD. Inalantes: Informação e prevenção, 5 ed. Brasília: Secretaria Nacional de Política sobre Drogas, 2004.
16. Valle L, Pimenta S, Pinto P, Valbuena C, Dias M, Chaves FC. Síndrome pulmão-rim. Acta Méd Port 2005; 18: 235-240.

co
vo
So
va
or
de
do

sol
pa
Ap
mi
à f
but
hip
que
de
e to
glip
pac
mui
100
didc
ria)

met
forar
nas
α-gli

Hipo

Hipoglicemiantes 31

Mariana Borges Dias
David Albanez Campos
Alberto Sissao Sato

Desde os tempos medievais a planta *Galega officinalis* já era usada no tratamento de diabéticos no Sul e no Leste europeu. Seu princípio ativo é a guanidina, muito tóxica para uso clínico. Somente no início do século XX é que seus derivados foram sintetizados como hipoglicemiantes orais. No início da década de 20 a insulina foi descoberta por Banting e Best, que a extraíram do pâncreas e demonstraram seus efeitos.

Em 1930 foram feitos os primeiros registros sobre compostos sintéticos à base de enxofre capazes de reduzir níveis glicêmicos pela via oral. Apenas em 1942, entretanto, é que as sulfonamidas, que estavam sendo usadas no combate à febre tifoide, tornaram-se precursoras da tolbutamida, por demonstrarem importante efeito hipoglicemiante. Aqui surgem as sulfonilureias, que podem ser divididas em duas categorias: as de primeira geração (clorpropamida, tolazamida e tolbutamida) e de segunda geração (gliburida, glipizida e glimepirida). Essas drogas têm sua capacidade de ligação às células beta-pancreáticas muito superior às de primeira geração (cerca de 100 vezes mais) e têm seu uso muito mais difundido por causa de sua posologia (dose única diária) e efeitos colaterais reduzidos.

Com exceção das biguanidas (fenformina e metformina), outras drogas não sulfonilureicas foram introduzidas no mercado brasileiro apenas na década de 90. São elas os inibidores da α-glicosidase (acarbose), metiglinidas (repaglinida e nateglinida) e as tiazolidinedionas (troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona). A troglitazona foi retirada do mercado norte-americano e europeu, devido à sua hepatotoxicidade, em 1999. Ela não chegou a ser lançada no Brasil. A acarbose foi retirada do mercado brasileiro em 2001.

No ano de 2004 houve mais de 10.000 exposições a esse tipo de medicamento, segundo a Associação Americana de Centros de Intoxicações (AAPCC), entre eles 40% envolveram sulfonilureias, 40% a metformina e os 20% restantes outros hipoglicemiantes orais não especificados.

Grande estudo multicêntrico, realizado na Alemanha, que analisou intoxicações por drogas antidiabéticas entre 1995 e 2004, concluiu que, embora mais de 93% de todos os casos evoluam sem sequelas, as sulfonilureias são os agentes responsáveis pela maioria das intoxicações (acidentais ou intencionais). A insulina causou o mais alto número de efeitos graves e sequelas e a superdosagem de biguanidas foi a que provocou mais elevado percentual de mortes.

FARMACOLOGIA

INSULINA

A insulina é um polipeptídio com peso molecular de cerca de 6.000 daltons, constituído por duas cadeias de aminoácidos, unidas por

ligações dissulfetos, sintetizados pelas células beta das ilhotas pancreáticas. É um potente hormônio com efeito metabólico promotor do crescimento que atua no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, bem como na síntese de DNA e RNA, em praticamente todas as células. Ela modifica a expressão ou a atividade de uma série de enzimas e de sistemas de transporte. Em mamíferos, a insulina é o principal hormônio controlador da glicemia, pois age estimulando a captação e o metabolismo da glicose no tecido muscular e no adiposo, além de inibir a gliconeogênese hepática. Entre as insulinas exógenas mais frequentemente usadas estão a suína e a humana biossintetizada. As características de ação das insulinas estão resumidas no Quadro 31.1.

Algumas observações importantes:

- no uso terapêutico: a incidência de hipoglicemia grave por insulina é estimada em 0,22 episódio por 1.000 pacientes por ano. As hipoglicemias são cerca de 400 vezes mais comuns com as sulfonilureias. Entretanto, ocorrem com frequência em diabéticos em uso de dose terapêutica, quando existe controle inadequado da dieta ou exercícios físicos, bem como associadas ao uso de bebidas alcoólicas;
- a resposta à insulina é extremamente individual. Normalmente, doses terapêuticas de insulina causam hipoglicemia em não diabéticos, enquanto em pessoas resistentes à insulina, mesmo doses moderadamente elevadas, são inócuas. Se a hipoglicemia for abordada precocemente, pacientes intoxicados se recuperarão completamente ainda que após altas doses (há relato de até 3.200 U em adulto com boa evolução);
- tentativa de autoextermínio com uso de doses maciças de insulina é frequentemente descrita entre profissionais de saúde e familiares de pacientes diabéticos;

Quadro 31.1 Características de ação das insulinas

Insulina	Denominação	Início da ação	Pico de ação	Duração do efeito
Ação Rápida	Humalog® (lispro)	15 min	30-90 min	3-5 h
	Novolog® (aspart)	15 min	40-50 min	3-5 h
Ação Curta (regular)	Humulin R®	30-60 min	50-120 min	5-8 h
	Novolin R®	30-60 min	50-120 min	5-8 h
Ação intermediária (NPH)	Humulin N®	1-3 h	8 h	20 h
	Novolin N®	1-3 h	8 h	20 h
	Humulin L®	1-2.5 h	7-15 h	18 – 24 h
	Novolin L®	1-2.5 h	7-15 h	18 – 24 h
Ação mista (curta e intermediária)	Humulin 50/50®	Estes produtos contêm componentes de ação curta ou intermediária com diferentes tempos de início, pico e duração		
	Humulin 70/30®			
	Humalog Mix 75/25®			
	Humalog Mix 50/50®			
	Novolin 70/30®			
	Novolog Mix 70/30®			
Ação Longa	Ultralente®	4-8 h	8-12 h	36 h
	Lantus (glargina)®	1 h	nenhum	24 h
	Levemir® (insulina detemir)	3-4 h	6-8 h	5,7-23,2 h

- em cardiopatas, não diabéticos, a insulina produz efeitos cardiovasculares graves;
- as insulinas não são absorvidas por via oral, sendo, portanto, atóxicas por essa via;
- sempre se deve procurar a causa da hipoglicemia e não aceitar a hipótese de causa idiopática.

AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS

A diabetes tipo II cresce em proporções epidêmicas em todo o mundo, com cifras que já chegam próximas dos 200 milhões de portadores. Assim, o uso de agentes antidiabéticos orais também é crescente. Estes podem ser separados em dois grupos, de acordo com seu mecanismo de ação: os capazes de induzir hipoglicemia ou hipoglicemiantes (sulfoniureias e meglitinidas) e os não capazes ou anti-hiperglicemiantes (biguanidas e inibidores de alfa-glicosidase). Essas medicações habitualmente possuem capacidade diversa de morbimortalidade, bem como riscos de sequelas permanentes secundárias a períodos prolongados de hipoglicemia. A dose tóxica, devido à diversidade entre os agentes hipoglicemiantes, é muito variável e depende, entre outros fatores, do estado nutricional do paciente, da meia-vida da droga e de interações químicas e medicamentosas, bem como de insuficiência hepática ou renal prévias ou associadas (Quadro 31.2).

Existem diversas outras circunstâncias e fatores desencadeadores de hipoglicemia (Quadro 31.3). Até mesmo a idade influencia na capacidade hipoglicemiante – baixas doses podem ser suficientes para causar hipoglicemia em crianças pequenas e idosos.

Entretanto, a intervenção terapêutica precoce, no sentido da manutenção euglicêmica, reduz significativamente o risco de sequelas e morbimortalidade de todas as condições acima descritas.

Seguem-se as especificidades dos dois grupos de agentes antidiabéticos orais:

Agentes indutores de hipoglicemia

Sulfonilureias

As sulfonilureias exercem seu efeito hipoglicemiante ligando-se e inibindo a adenosina trifosfato (ATP) dependente dos canais de potássio nas células beta, estimulando a liberação pancreática endógena de insulina a partir de sua degranulação. Outra ação possível é sobre a redução da concentração plasmática de glucagon por liberação de somatostatina.

São ácidos fracos, bem absorvidos via oral, ligados às proteínas em mais de 90%, metabolizados no fígado e excretados na urina e nas fezes. O início da ação dessas drogas gira em torno de uma a três horas, durando até 24 horas, em sua maioria.

Quadro 31.2 Características farmacológicas dos antidiabéticos orais

Drogas e nomes comerciais	Início de ação	Pico de ação	Duração da ação
Clorpropamida (Diabinese®)	1 hora	2-4 h	24-72 h
Glipizida (Minidiab®)	30 min	1-3 h	16-24 h
Glicazida (Diamicron®)	2 horas	4-6 h	16-24 h
Glibenclamida (Daonil®)	1 hora	1-3 h	18-24 h
Metformina (Glucoformin®, Glifage®, Dimefor®)	1 hora	2-8 h	12-24 h
Repaglinida (Prandin®, Novonorm®)	Até 30 min	1 h	4 h
Rosiglitazona (Avandia®)	30 min	2 h	12-24 h
Pioglitazona (Actos®)			24 h

Entre as sulfonilureias, deve-se dar atenção especial à clorpropamida, pois sua meia-vida é bem mais longa que as demais (por volta de 35 horas) e seus metabólitos, que também têm atividade hipoglicemiante, a tornam potencialmente perigosa. Por essas questões e por existir atualmente no mercado opções terapêuticas com melhor custo-benefício, está caindo em desuso. A clorpropamida tem como importantes efeitos colaterais a hiponatremia (ao potencializar a ação do hormônio antidiurético no tubo coletor) e o efeito *dissulfiram-like*.

Nos casos de intoxicação por clorpropamida, é necessária observação rigorosa por, no mínimo, 72 horas, embora haja relatos na literatura de episódios de hipoglicemia após 27 dias da intoxicação. Recomenda-se observação mínima de oito horas em crianças, desde que permaneçam euglicêmicas desde o início. Raramente se observa hipoglicemia após esse período.

Efeitos adversos frequentes no uso terapêutico das demais sulfonilureias incluem hipoglicemia, tonteiras, cefaleia, náusea, vômitos e fraqueza. Mais incomuns são agranulocitose, anemia hemolítica e aplásica.

A frequência da hipoglicemia no uso terapêutico varia de 1 a 2% com a glimepirida e sobe para 6% com gliburida e clorpropamida.

Das sulfonilureias de segunda geração, a glibenclamida é capaz de levar a hipoglicemia em até 20 a 30% dos pacientes em uso terapêutico, enquanto as outras drogas têm efeito hipoglicemiante bem inferior.

As intoxicações por sulfonilureias resultam num estado hiperinsulinêmico, com hipoglicemia subsequente, que pode persistir por vários dias.

Meglitinidas

A repaglinida e nateglinida são secretagogos de insulina e agem de maneira similar à sulfonilureia, bloqueando os canais de potássio dependentes de ATP, e da mesma forma são capazes de levar a quadros de hipoglicemia, porém menos graves. São recomendados como monoterapia ou em combinação com a metformina para diabetes tipo II.

A repaglinida é derivada do ácido benzoico, rapidamente absorvida pelo trato gastrintestinal, e tem pico máximo em 1 hora, sua dose deve ser ajustada em pacientes com insuficiência hepática e renal.

A nateglinida é derivada da D-fenilalanina e é capaz de liberar de maneira mais rápida a insulina endógena quando comparada aos outros secretagogos, porém sua ação tem menos eficácia. O uso dessa droga produz menos episódios de hipoglicemia quando comparada à repaglinida (em torno de 1,3 a 3%). Outros efeitos colaterais: infecção de trato respiratório superior (10,5%), ganho de peso, cefaleia, diarreia e artralgias.

A intoxicação por essas substâncias tem sido pouco descrita. Podem causar hipoglicemia, mesmo em dose terapêutica, em não diabéticos. No entanto, devido à sua ação rápida e curta, o risco de hipoglicemia arrastada é bem mais baixo quando comparada com as sulfonilureias.

Não indutores de hipoglicemia (ou drogas anti-hiperglicemiantes)

Metformina

A metformina, atualmente o antidiabético mais prescrito do mundo, é um agente hipoglicemiante da classe das biguanidas, tão ativo quanto as sulfonilureias na redução da glicose plasmática e glico-hemoglobina. Pode ser usada associada àquelas ou em terapia primária isoladamente. Ela age melhorando a sensibilidade dos tecidos hepáticos e periféricos à insulina e inibindo a gliconeogênese hepática. Não apresenta efeito direto no funcionamento das células beta-pancreáticas. Por isso, a hipoglicemia é bastante rara na intoxicação por metformina e, quando ocorre, está associada à coingestão de outras drogas hipoglicemiantes. Sua absorção é lenta e incompleta, sendo excretada praticamente inalterada na urina (70%) e fezes. Os efeitos colaterais mais presentes são: náusea, desconforto abdominal e diarreia.

A hiperglicemia é uma manifestação mais rara do que a hipoglicemia, contudo, ela tem sido fator de pior prognóstico quando há intoxicação, assim como a grave acidose, a instabilidade hemodinâmica e o ânion gap alargado.

A dose tóxica mínima não foi ainda determinada, porém estudos indicam 1.700 mg em crianças e tão alta quanto 40 g em adultos.

A acidose lática é a manifestação mais grave tanto no uso terapêutico quanto na intoxicação aguda, embora rara (3,5%) em pacientes sem comorbidades, e tende a ser mais comum em pacientes com insuficiência hepática, renal ou sépticos; sua incidência é de aproximadamente de 5,2 pacientes a cada 100.000 usuários. Nas intoxicações

intencionais sua incidência chega a 16%. O risco de morte é notório quando há pelo menos um dos seguintes índices: pH sérico inferior a 6,9 e pico de lactato sérico acima de 25 mmol/L. Clinicamente, a acidose lática apresenta-se com alterações de SNC, choque cardiovascular, falência renal e morte. No tratamento, o grande objetivo é restaurar o equilíbrio ácido-básico e remover toda a metformina excessiva com o uso de bicarbonato ou hemodiálise. Não há antídoto específico.

Na intoxicação por metformina, o paciente deve permanecer em observação mínima de quatro a seis horas, desde que assintomático, em ambiente hospitalar.

Tiazolidinedionas

As drogas da classe das tiazolidinedionas (pioglitazona e rosiglitazona) são usadas para melhorar o controle glicêmico em pacientes não insulino-dependentes, associadas ou não às sulfonilureicas e à metformina. Elas reduzem a resistência à insulina, aumentando a sensibilidade de insulínica nas células musculares, hepáticas e de tecido adiposo. Por isso, como a metformina, mesmo em grandes doses agudas isoladas, o risco de hipoglicemia é mínimo, a não ser que seja usada juntamente com outro hipoglicemiante. Os efeitos colaterais das tiazolidinedionas ocorrem em menos de 5% dos pacientes em uso terapêutico. São eles: aumento da incidência de infecções de trato respiratório superior, cefaleia, elevação de aminotranferases, edema, anemia e aumento de peso. Sua dose tóxica aguda é desconhecida e há descrições de hepatotoxicidade em uso crônico. O tratamento é apenas suportivo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia é a falência do organismo em manter a homeostase normal da glicose, cujo nível sérico esperado em jejum está entre 60 e 100 mg/dL. Os sintomas de hipoglicemia, entretanto, costumam acontecer quando os níveis tornam-se inferiores a 45 mg/dL. Suas manifestações são basicamente devido a mecanismos autonômicos (neurogênicos), com elevação de hormônios contra reguladores e/ou a privação de glicose no cérebro (neuroglicopenia). Como a glicose é fonte imprescindível de energia cerebral, as manifestações de hipoglicemia ligadas ao SNC predominam. São clássicos efeitos da neuroglicopenia: visão borrada, perda de coordenação motora, alteração de comportamento (ansiedade, irritabilidade, choro, desorientação), fadiga, tremores, tonteiras, evoluindo, quando não corrigida a hipoglicemia, para convulsões esporádicas, depois subentrantes e ocasionalmente óbito. Quando esse estado se torna muito prolongado e o indivíduo ainda sobrevive, os danos cerebrais são frequentemente irreversíveis.

Os demais efeitos relacionados aos mecanismos autonômicos incluem: fome súbita, náusea, sudorese difusa com pele fria e pálida, cefaleia, parestesias de lábios e língua, taquicardia, palpitações, hipertensão. Sensações de calor, piloereção, boca seca e hipotermia também podem significar hipoglicemia.

Inicialmente, especialmente não diabéticos muitas vezes evoluem assintomáticos. O início dos sintomas pós-exposição aguda ocorre usualmente dentro de oito horas. Na superexposição crônica, entretanto, a hipoglicemia sintomática pode ser retardada até por dias.

O Quadro 31.3 resume as principais condições ou fatores de risco para a hipoglicemia grave, associada ou não ao uso de medicações hipoglicemiantes.

Quadro 31.3 Causas de hipoglicemia

Alcoolismo
Anorexia nervosa
Choque
Desnutrição grave/jejum prolongado
Diarréia (principalmente em crianças)
Doença hepática e/ou renal
Doenças autoimunes
Doenças endocrinas (sind. de Addison, pan-hipopituitarismo)
Gestação
Hipoglicemia neonatal (efeitos secundários de medicações administradas às mães, diabetes materna)
Síndrome de imudeficiência adquirida

Continua...

... continuação

Idade > 70 anos
Medicações diversas
Neoplasia
Sepsis
Queimaduras
Diversas: exercício físico excessivo, pós-operatório de cirurgia gástrica

EXAMES COMPLEMENTARES

Na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII os casos de intoxicação por insulina ou drogas indutoras de hipoglicemia são acompanhados com glicemias capilares seriadas de 2/2 horas e glicemias de 6/6 horas.

Além de níveis glicêmicos, em geral inferiores a 45 mg/dL, pode haver diminuição de potássio e de magnésio e aumento de sódio, com consequente desidratação. Outros exames úteis são: hemograma, provas de função renal e hepática e gasometria arterial. As dosagens específicas das drogas hipoglicemiantes não estão habitualmente disponíveis em nosso meio e são muito menos significativas que a glicemia seriada.

TRATAMENTO

Deve-se priorizar a manutenção da vida (intubação endotraqueal e assistência ventilatória, se necessário) e dos níveis adequados de glicemia. Pode-se iniciar a infusão de *bolus* de glicose, 0,5 a 1 g/kg de glicose – solução glicosada hipertônica (SGH) a 50% por via intravenosa lentamente, mantendo solução glicosada a 10% em infusão contínua. Caso não sejam alcançados os níveis glicêmicos desejáveis, pode-se aumentar a concentração da solução de glicose contínua até 40% (neste caso, é necessária a obtenção de acesso venoso central). Repete-se SGH 50% em *bolus* o quanto necessário para se manter a glicemia acima de 100 mg/dL. Para crianças sugere-se uso de solução de glicose a 25% e para neonatos a uma concentração de 10% quando ministrada em *bolus*.

Antes da administração de glicose, deve-se obter amostra de sangue para dosagem da glicemia e/ou realizar a glicemia capilar. Toda sala de emergência deve estar equipada com glicosímetro.

A correção dos distúrbios hidroeletrolíticos é de grande importância, bem como o tratamento do coma e das convulsões. Estas deverão ser tratadas com benzodiazepínicos por via intravenosa enquanto se corrige a hipoglicemia concomitantemente.

Quanto à descontaminação gastrintestinal, a indução de vômitos está contraindicada nesses casos, pelo risco de convulsões e de coma. Deve-se proceder à lavagem gástrica, até duas horas após a ingestão. O carvão ativado deve ser administrado o mais precocemente possível e em dose única. Lembrar que a insulina não é absorvida pelo trato gastrintestinal, não havendo necessidade de descontaminação nos casos de sua ingestão.

Nos casos de injeção intradérmica maciça de insulina, pode-se realizar a exérese cirúrgica do tecido local. No entanto, a utilidade prática desse procedimento tem sido questionada.

A alcalinização da urina, na intoxicação por clorpropamida, pode ser útil, pois o pH urinário de sete a oito pode reduzir a meia-vida da droga.

DROGAS COADJUVANTES

- **diazóxido:** pode ser empregado por via intravenosa em casos refratários às medidas descritas anteriormente. A dose recomendada para crianças é de 1 a 3 mg/kg/dose IV, chegando ao máximo de 150 mg por dose. Em adultos, preconiza-se o uso de 300 mg em *bolus* (infusão em 30 minutos) até de quatro em quatro horas. A administração de diazóxido tem como principal efeito colateral a hipotensão arterial;
- **glucagon:** pode ser usado na intoxicação por clorpropamida. Sua ação é estimular a gliconeogênese e glicogenólise por meio do estímulo da síntese de AMP-cíclico no fígado e nos adipócitos. Só é eficaz se houver reserva de glicogênio hepático. Sua utilidade é limitada no tratamento de hipoglicemias causadas por outras sulfonilureias. Tem vida curta e eleva apenas transitoria-

mente a glicemia. A dose usual é de 1 a 5 mg por via intravenosa, intramuscular (IM) ou subcutânea (SC) para adultos. A resposta é esperada em 20 minutos, quando pode ser repetida, se necessário. Para crianças, a dose é de 0,03 a 0,1 mg/kg/dose, IV ou IM. Deve-se ter cuidado com os pacientes com história de insulinoma/feocromocitoma. A administração intranasal de glucagon tem sido investigada;

- octreotide: trata-se de análogo da somatostatina capaz de inibir a liberação de insulina e tem sido usado com sucesso nas intoxicações por sulfonilureia. Em casos refratários (necessidade de repetição de glicose em *bolus*) ou ingestão maciça com hipoglicemia importante, pode ser usado a cada oito horas 50-100 mcg subcutâneo.

OUTRAS MEDIDAS

Caso o paciente esteja consciente, deve-se sempre estimular a dieta oral, se possível, com teor de carboidratos de 300 g ou mais.

Recomenda-se a observação desses pacientes em ambiente hospitalar por 36 horas após estabilização dos níveis glicêmicos, sendo que para a clorpropamida o tempo mínimo de internação é de 72 horas, com glicemias seriadas, desde que não tenha ocorrido cpomplicações.

PROGNÓSTICO

Hipoglicemia profunda, com valores inferiores a 20 mg/dL, que sobrevém num adulto jovem não deixa habitualmente sequela, se sua duração é inferior a duas horas. Por outro lado, se acompanhada de isquemia (miocárdica ou cerebral) e crises convulsivas, pode deixar sérias lesões irreversíveis.

Nos diabéticos com retinopatia, as hipoglicemias graves podem levar à hemorragia retinovítrea.

Nas crianças pode haver alterações do desenvolvimento psicomotor e epilepsia como sequelas.

REFERÊNCIAS

1. Almond GL. Hypoglycemic Agents. In: Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 739-44.
2. Araújo LMB, Britto MMS, Cruz TRP. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. Arq Bras Endocrinol Metab 2000; 44:509-518.
3. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 1999 Aug 17;131(4):281-303.
4. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, *et al.* Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. Ann Emerg Med. 2009 Dec;54(6):818-23.
5. Gjedde A, Diemer NH. Autoradiographic determination of regional brain glucose content. J Cereb Blood Flow Metab. 1983 Sep;3(3):303-10.
6. Gross JL, Ferreira SRG, Franco LJ *et al.* Diagnóstico e classificação do diabetes mellito e tratamento do diabetes melito tipo 2: recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. Arq Bras Endocrinol Metab 2000; 44(supl 1):S8-S35.
7. Huminer D, Dux S, Rosenfeld JB, *et al.* Inadvertent sulfonylurea-induced hypoglycemia. A dangerous, but preventable condition. Archives of internal medicine. 1989 Aug;149(8):1890-2.
8. Jacobs RF, Nix RA, Paulus TE, *et al.* Intravenous infusion of diazoxide in the treatment of chlorpropamide-induced hypoglycemia. J Pediatr. 1978 Nov;93(5):801-3.
9. Johnson SF, Schade DS, Peake GT. Chlorpropamide-induced hypoglycemia: successful treatment with diazoxide. Am J Med. 1977 Nov;63(5):799-804.
10. Kim S. Antidiabetic Agents. In Oslon KR. Poisoning & Drug Overdose. Stanford: Appleton & Lange, 1999:81-84.
11. Neuvonen PJ, Karkkainen S. Effects of charcoal, sodium bicarbonate, and ammonium chloride on chlorpropamide kinetics. Clinical pharmacology and therapeutics. 1983 Mar;33(3):386-93.
12. Palatnick W, Meatherall RC, Tenenbein M. Clinical spectrum of sulfonylurea overdose and experience with diazoxide therapy. Archives of internal medicine. 1991 Sep;151(9):1859-62.
13. Robinson PJ, Rapoport SI. Glucose transport and metabolism in the brain. Am J Physiol. 1986 Jan;250(1 Pt 2):R127-36.
14. Rowden AK, Fasano CJ. Emergency management of oral hypoglycemic drug toxicity. Emerg Med Clin North Am. 2007 May;25(2):347-56; abstract viii.
15. Sokoloff L. Relationships among local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system. Fed Proc. 1981 Jun;40(8):2311-6.

16. Spiller HA, Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. Am J Health Syst Pharm. 2006 May 15;63(10):929-38.

17. von Mach MA, Gauer M, Meyer S, *et al*. Antidiabetic medications in overdose: a comparison of the inquiries made to a regional poisons unit regarding original sulfonylureas, biguanides and insulin. Int J Clin Pharmacol Ther. 2006 Feb;44(2):51-6.

18. Wills BK, Bryant SM, Buckley P, *et al*. Can acute overdose of metformin lead to lactic acidosis? Am J Emerg Med. 2010 Oct;28(8):857-61.

Pederismo e Animais Aquáticos 32

Pedro Pereira de Oliveira Pardal
Maria Apolonia da Costa Gadelha

PEDERISMO

A dermatite por *Paederus*, também conhecida como dermatite linear, dermatite bolhosa ou pederismo, é causada por várias famílias de besouros conhecidos como potó (*Insecta*: *Coleoptera*, do grego, *koleos* = estojo; *pteron* = asa). No Brasil, os insetos possuem duas famílias responsáveis pela maior parte das queixas relacionadas à saúde humana, denominada de pederismo: a família *Staphylinidae*, em que se encontra o gênero *Paederus* com as espécies *Paederus columbinus*, *P. fuscipes*, *P. curtis*, *P. amazonicus*, *P. goeldi*, *P. brasiliensis*, com predominância desta última, sendo o inseto conhecido pela denominação vulgar de potó ou fogo-selvagem, trepa-moleque e pela-égua (Figura 32.1); e a família *Meloidae*, com dois gêneros: *Lytta* e *Epicauta*, sendo conhecida popularmente como potó-pimenta, potó-grande, vaquinha, burrinho, cantáridas ou besouro-da-bolha.

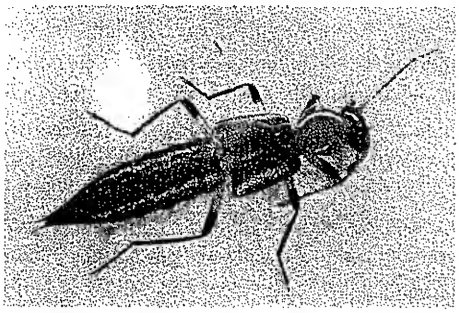


Figura 32.1 *Paederus sp.*

EPIDEMIOLOGIA

São insetos errantes que vivem em lugares úmidos, arrozais, culturas de milho e algodão e são atraídos pela luz artificial. De mais ocorrência em épocas chuvosas, na primavera e no verão, penetra nos lares podendo causar o pederismo.

É uma zoodermatose de ocorrência em diferentes países, principalmente na África e América do Sul. Foi descrito pela primeira vez no Brasil, por Pirajá da Silva em 1912, sendo um problema de saúde pública, existindo relatos de que o pederismo é descrito em varias regiões do país, como nos estados do Ceará, Goiás, Rio Grande do Sul, Minas Gerais, entre outros, porém não existe estatística oficial nacional.

VENENO E MECANISMO DE AÇÃO

A lesão é produzida quando o inseto é acidentalmente esmagado ou esfregado sobre a pele, liberando uma hemolinfa (popularmente denominado de "mijo-do-potó") que contém uma toxina irritante, a pederina, no caso dos *Paederus*, e a cantaridina, no *Epicauta*. São proteínas que bloqueiam a síntese do DNA sem afetar o RNA, atuando na mitose celular. Possuem propriedade cáustico-vesicante, que leva à formação de bolhas intraepidérmicas multiloculares, com necrose da epiderme.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas surgem nas áreas da pele oito a 10 horas após o inseto ter liberado hemolinfa quando esfregado ou esmagado. Inicialmente, aparece uma lesão eritematosa, muitas vezes linear, e a vítima acusa sensação de queimadura e prurido. Após 48 horas do início do eritema, podem aparecer vesículas e bolhas (Figura 32.2). Manifestações sistêmicas podem estar presentes como adenopatia regional, febre, adinamia, anorexia e cefaleia. Seis a oito dias depois do contato com o inseto, as vesículas e bolhas esfoliam, deixando escaras pigmentadas que persistem por semanas ou meses. Lesões oculares como conjuntivite e/ou blefarite e genitais podem ser causadas pelas mãos que servem de veículo do líquido tóxico para a mucosa.

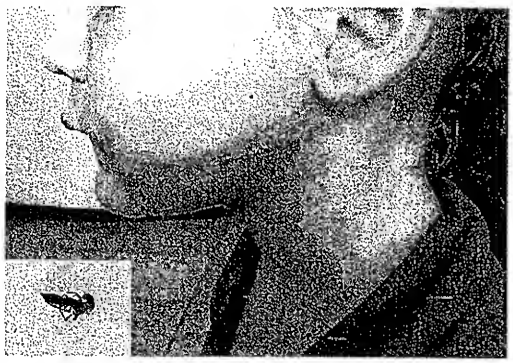


Figura 32.2 Aspecto clínico do pederismo.
Foto: CIATBH.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Em geral, exames complementares não são necessários no pederismo. No caso de infecção secundária, realizar hemograma e cultura e antibiograma das secreções.

TRATAMENTO – SUPORTE E ESPECÍFICO

Tratamento inicial consiste em lavar imediatamente o local da pele atingida com água corrente e sabão ou com solução fisiológica, abundantemente. Na fase aguda, utilizar antissépticos ou compressas úmidas de permanganato de potássio 1:40.000. Na fase subaguda, utilizar cremes, loções ou pomadas com corticoides associados à neomicina. Algumas vezes podem ser necessários sintomáticos. Na existência de infecção secundária, faz-se necessária a administração de antibióticos sistêmicos como dicloxacilina ou ampicilina.

No contato com a mucosa ocular, lavar prontamente o local com água, tomando o cuidado de não contaminar o outro olho, sempre lavando da parte central para a periferia.

Para prevenir infecção, instilar antibióticos e corticoides e encaminhar ao oftalmologista para avaliação clínica.

PROGNÓSTICO

De modo geral, o prognóstico do pederismo é favorável (Figura 32.3).

ICTISMO

Ictismo, segundo Coutinho, é o acidente por peixe, causando intoxicação local ou geral por sua peçonha, inoculada por mordedura ou por ferroada, bem como o envenenamento devido à ingestão de peixes venenosos ou em decomposição, assim como injúria traumática decorrente a ferimentos por dentes e esporões de peixes.

Os peixes podem provocar acidentes ativos ou passivos. Os acidentes ativos são causados por peixes considerados peçonhentos e não peçonhentos. Os peçonhentos possuem estrutura glandular que produz toxinas introduzidas nas vítimas, através de aparelho traumatizante, como aqueles causados por espécies de raias ou arraias de água fluvial pertencentes à família *Potamotrygonidae* (Figura 32.4), que são restritas à América do Sul (*Paratrygon aiereba, Plesiotrygon iwamae, Potomotrygon scobina, P. falkneri e P. motoro*) e arraias de água marítima (*Dasyatis guttata e D. colarensis*), peixes conhecidos como niquim (*Thalassophryne amazonico, T. nattereri* e *T. punctata*), os *catfish*, como os bagres (*Bagre bagre, B. marinus*) e o mandi (*Pimelodella brasiliensis*).

Os não peçonhentos não possuem toxinas e ocasionam ferimento traumático devido a estruturas vulnerantes como acúleos, rostros, dentes e esporões. São exemplos desse grupo as piranhas (*serrasalminae*), os candirus (*Vandellia cirrhosa* e *Plectrochilus sp.*) e o peixe poraquê (*Electrophorus electricus*), produtor de descargas elétricas.

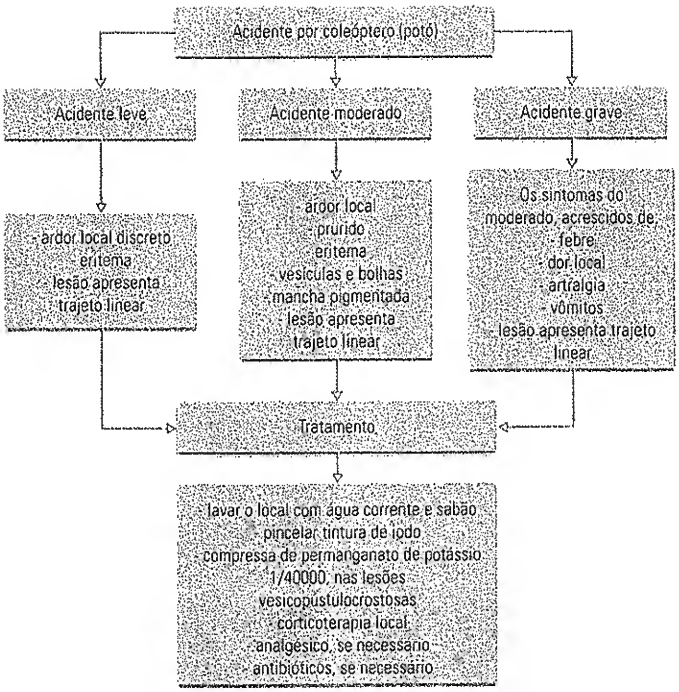


Figura 32.3 Algorítmo de pederismo.

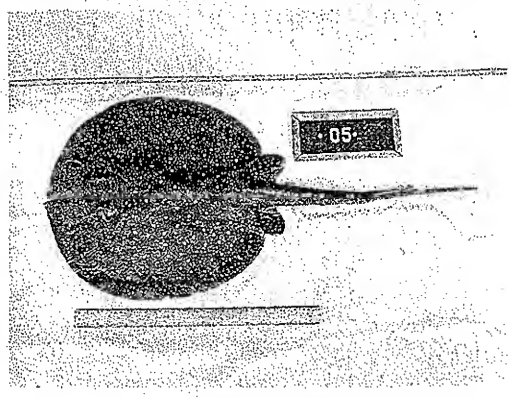


Figura 32.4 Arraia de água doce, *Potomatrygon sp.*
Foto: Maurício Almeida.

Os acidentes passivos são causados por peixes venenosos e não venenosos. Os venenosos possuem substâncias tóxicas na sua constituição, provavelmente sintetizadas por bactérias que se acumulam no peixe e, quando ingerido, produz intoxicação, como, por exemplo, o baiacu (*Tetraodontidae*). Os animais não venenosos são peixes comestíveis que se tornam tóxicos quando mal conservados, causando a doença denominada escombroide, ou quando se contaminam por fitoplanctos tóxicos, levando ao aparecimento da denominada ciguatera ou por substâncias químicas. Na contaminação química por mercúrio, pode causar o aparecimento da doença denominada Minamata.

EPIDEMIOLOGIA

De modo geral, os acidentes ocorrem quando as pessoas entram no meio ambiente desses animais manuseando-os ou comprimindo-os com mãos ou pés ou ingerindo peixes venenosos. É importante agravo à saúde de trabalhadores, principalmente entre pescadores.

Os acidentes por peixes ocorrem no mundo todo, principalmente nas regiões tropicais, tanto em ambiente marítimo como no fluvial. Apenas 5% dos peixes são considerados peçonhentos. De acordo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde, no período de 2004 a 2006 foram notificados no Brasil 970 agravos por peixes, sendo que a região Norte registrou 57,2%, Nordeste 28,9% e Sul, Sudeste e Centro-Oeste 13,9%.

Praticamente todas as famílias e gêneros de peixes peçonhentos têm representantes nos mares e rios do Brasil. Apresentam importância médica pelos acidentes que provocam em humanos, uma vez que são incapacitantes e mantêm a vítima afastada do trabalho, semanas ou meses, podendo deixar importantes sequelas. Os peixes peçonhentos que mais causam acidentes no Brasil são: arraias ou raias, bagres, niquim, piranha e mandi. Existe registro de envenenamento por ingestão de peixe baiacu.

VENENO E MECANISMO DE AÇÃO

Os peixes considerados peçonhentos possuem estrutura glandular que produzem toxinas introduzidas nas vítimas através de aparelho traumatizante; entre eles têm-se a arraia ou raia, niquim, bagre e mandi.

As arraias possuem apêndice caudal longo semelhante a um chicote, onde estão localizados um, dois ou mais ferrões. Suas estruturas são rígidas, longas e de bordas serrilhadas. O ferrão é envolvido por um tegumento que se rompe em contato com a vítima, o que permite que as toxinas sejam expostas e entrem em contato com o ferimento.

O acidente acontece sempre que a região dorsal da arraia for tocada ou pressionada, fazendo com que a cauda com o ferrão seja dobrada para o local estimulado. A característica do ferrão favorece o ferimento, pois penetra na pele das vítimas com grande facilidade; a bainha que o recobre é danificada, expondo as células glandulares do veneno. Na retirada do esporão, por ser serrilhado, o ferimento se amplia, devido à maior dilaceração dos tecidos, o que facilita a absorção da toxina, ocasionando sintomas e sinais nas vítimas.

Os venenos contêm frações de proteínas que incluem serotonina, 5-nucleotidase, fosfodiesterase e hialuronidase, sendo esta última detectada nas arraias de água doce do Brasil. Essas frações têm propriedades vasoconstritora, o que conduz à cianose e à necrose.

O peixe conhecido popularmente por peixe sapo ou niquim pertence ao gênero *Thalassophryne*; são animais de mais ou menos 15 cm de comprimento que vivem em águas que variam de salinização. Possuem quatro ferrões, dois no dorso e um em cada região pré-opercular do corpo, sendo conectados a glândulas de veneno. O acidente se dá quando a vítima pisa ou manipula o animal, realizando pressão na glândula, o que faz expelir o veneno. Recentemente, em estudo experimental, foi avaliada a atividade tóxica edematogênica, nociceptiva e necrosante da toxina desse peixe.

O bagre e o mandi pertencem a um grupo de peixes ósseos da ordem *Siluriformes* e se caracterizam por possuírem barbatanas proeminentes, cabeça achatada, por isso denominados *catfish* ou peixe gato.

Possuem espinhos ou ferrão na região dorsal e lateral do corpo e, quando manipulados, agitam-se e podem introduzir o ferrão nos tecidos, causando ferimento doloroso. Algumas espécies contêm células glandulares sob o tegumento dos ferrões, porém, a farmacologia e química da toxina são desconhecidas (Figuras 32.5 e 32.6).

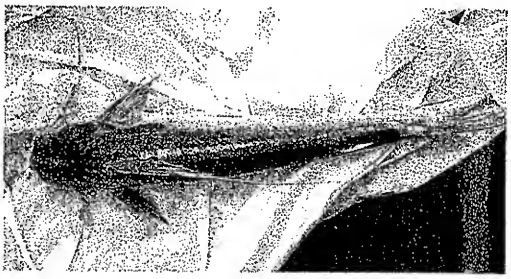


Figura 32.5 Bagre. Foto: Délio Campolina.

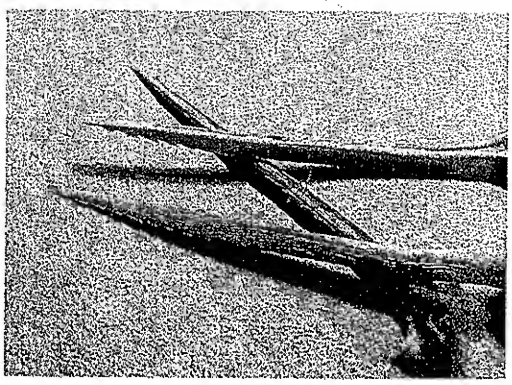


Figura 32.6 Ferrão de bagre visualizando-se as serras invertidas. Foto: Délio Campolina.

A maioria dos acidentes com as piranhas acontece fora d'água, principalmente na retirada do anzol da boca do peixe ou da rede de pesca, produzindo acidente puramente traumático, ocasionando sangramento.

As intoxicações passivas, causadas por ingestão de peixes venenosos, acontecem principalmente pelo baiacu, que pertence à ordem tetraodontiformes, porém são os da família *Tetraodontidae* que habitam mares e rios. São considerados venenosos por apresentarem em suas gônadas, pele e vísceras uma neurotoxina, a tetrodotoxina (TTX) não proteica, termoestável, provavelmente sintetizada por bactérias, que bloqueia especificamente os canais para Na^+ nas membranas das células excitáveis. Essa toxina causa morte por paralisia dos músculos respiratórios.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nas manifestações clínicas locais dos acidentes por arraias ou raias, a dor aparece imediatamente após a ferroada, inicialmente no local do ferimento e, posteriormente, pode se irradiar por todo o membro, sendo desproporcional em relação ao tamanho do ferimento. Torna-se mais doloroso nos primeiros 90 minutos, depois diminui de intensidade, podendo durar seis a 48 horas.

No local do ferimento observa-se sangramento. A área em torno da ferida se torna de aparência isquêmica, depois cianótica e, em seguida, aparecem eritema e edema de intensidade variável. Com o passar dos dias, podem surgir linfagite, reação ganglionar, abscesso e necrose local (Figuras 32.7 e 32.8). As lesões, quando não tratadas, podem apresentar infecção bacteriana secundária, levando semanas para curar e deixando cicatrizes indeléveis.

Como manifestações clínicas gerais, pode haver diminuição da pressão arterial, náuseas, vômitos, diarreia, sudorese, vertigem, arritmia cardíaca, paralisia muscular e óbito. Nos acidentes causados por niquim, bagre e mandi, os sintomas são semelhantes aos ocasionados pela arraia (Figura 32.9).

O quadro clínico decorrente do acidente por piranhas caracteriza-se por dor e sangramento local. Em geral, os acidentes causam um ferimento único, com laceração do tecido, dor e sangramento local, sendo raros os casos que complicam.

As manifestações clínicas decorrentes da ingestão do baiacu primariamente são neurológicas e gastrintestinais. Iniciam em 15 minutos ou após várias horas da ingestão do baiacu, chegando, em alguns casos, a até 20 horas. Inicialmente, apresentam parestesia da língua, estendendo-se para a face e membros. Pode haver salivação, náuseas, vômitos, diarreia, dores abdominais, fraqueza, hipoventilação e dificuldade de andar e de falar. A paralisia ascendente ocorre em quatro a 24 horas, podendo chegar aos músculos respiratórios. Verificam-se também hipotensão, bradicardia, cianose, coma, convulsões, pupilas fixas e não reagentes, apneia e morte. O paciente, embora totalmente paralisado, permanece consciente e lúcido até o período próximo da morte por insuficiência respiratória.

Figura 32.7 Aspecto da lesão causado por arraia com cinco dias de evolução: edema, eritema e pequena área de necrose.

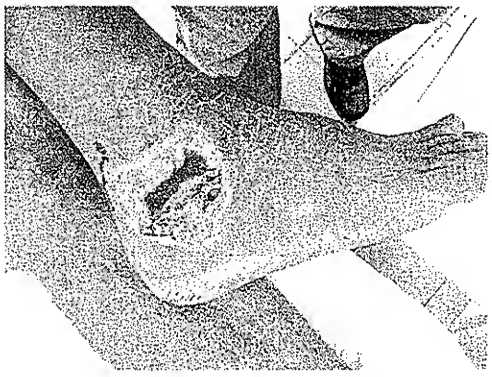


Figura 32.8 Aspecto da lesão causado por arraia com 20 dias de evolução: ulceração e necrose.

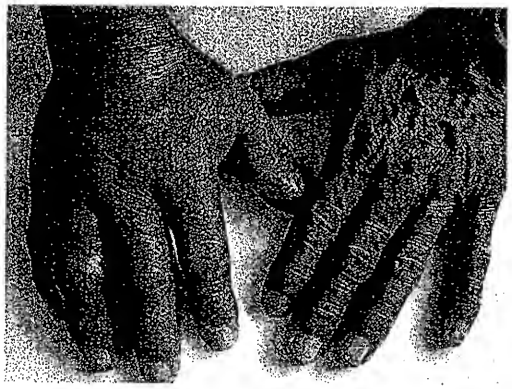


Figura 32.9 Aspecto da lesão causado por bagre com seis dias de evolução: edema, eritema e abscesso.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Rotineiramente, exames laboratoriais não são necessários nos acidentes em que as manifestações clínicas são puramente locais, exceto no caso de infecção secundária, em que a cultura e antibiograma estão indicados.

Nas manifestações sistêmicas poderão ser solicitados: hemograma, ureia, creatinina, urina rotina, entre outros.

TRATAMENTO

Não existe no Brasil um antiveneno específico contra peixes peçonhentos ou tóxicos. O tratamento é direcionado para o alívio da dor, combater o efeito do veneno e prevenir a infecção secundária.

Quando da ferroada de arraia, niquim, bagre e mandi, o ferimento deve ser prontamente lavado com água ou solução fisiológica. Em seguida, imergir a parte atingida em água morna na temperatura em torno de 45°C ou colocar compressas úmidas mornas. Essa medida visa a aliviar a dor e "inativar" o veneno, pois ele é termolábil. Em seguida, realizar bloqueio anestésico com lidocaína a 2%, sem adrenalina, para realizar o debridamento cirúrgico do ferimento, que visa a retirar restos de tecidos e outros corpos estranhos, deixando um dreno no local do ferimento. Recomenda-se, ainda, imunização antitetânica. Antibioticoterapia e analgésicos poderão ser indicados, se necessário.

No acidente por piranha, o tratamento deve ser realizado para controle do sangramento, sintomáticos e profilaxia para o tétano e antibioticoterapia, se necessário.

Na ingestão do baiacu, como não existe antídoto e a cocção não destrói a toxina do peixe, o tratamento é realizado com lavagem gástrica, que é indicada nas primeiras duas horas após a ingestão, seguida de carvão ativado e catártico. O tratamento básico é com o uso de sintomáticos, de suporte da vida e oxigenação. A ventilação mecânica pode ser necessária. O uso da neostigmine, apesar de não ter comprovação clínica, pode ser útil nas complicações neurológicas.

Na intoxicação por peixes contaminados, em que as vítimas manifestem a doença de Minamata, o tratamento consiste na eliminação do mercúrio do organismo, por não existir algum tratamento específico e fisioterapia. Para se eliminar o mercúrio, usam-se quelantes como a penicilamina, ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), combinados com a utilização de um preparado de vitaminas.

Estudos atuais em ratos demonstram que o uso oral do N-acetilcisteina produz aumento da excreção urinária do metilmercúrio, porém isso não ocorre com o mercúrio inorgânico. Esses trabalhos dão indicativo de que esse medicamento pode ser usado no envenenamento pelo metilmercúrio.

PROGNÓSTICO

Nos acidentes ativos por peixes peçonhentos ou não peçonhentos, a gravidade depende do local atingido. De modo geral, o prognóstico é bom.

Nos passivos, por ingestão de baiacu, o prognóstico é reservado, pois, apesar das precauções, pode ocorrer óbito em 60%, principalmente entre os orientais. (Figura 32.10).

ACIDENTE POR ÁGUA-VIVA, CARAVELA OU MEDUSA

Os cnidários são animais invertebrados aquáticos, que estão entre os organismos mais venenosos e peçonhentos que se conhecem, apesar de a maioria ser inofensiva para o ser humano. Entre eles, temos as caravelas (classe *Hydrozoa*), águas-vivas (*Scyphozoa*), anêmonas-do-mar e corais (*Anthozoa*) e medusas (*Cubozoa*), as mais tóxicas (Figura 32.11).

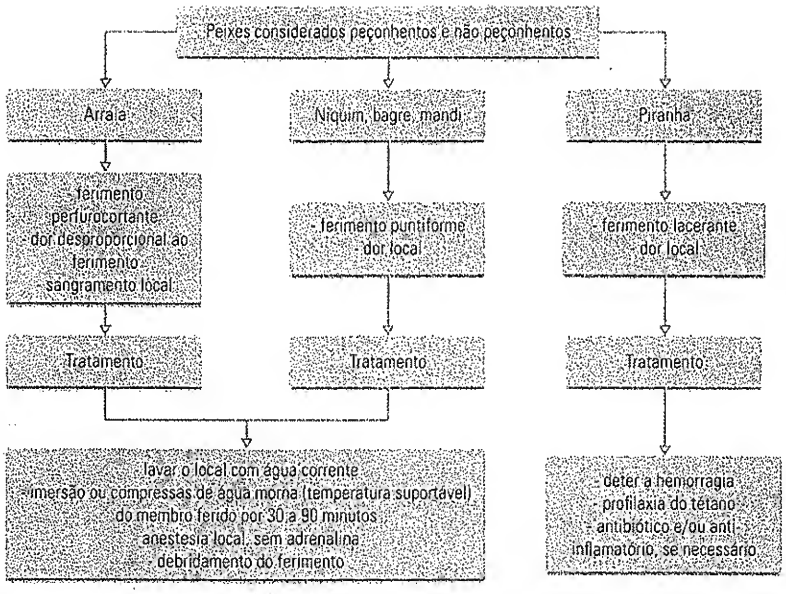


Figura 32.10 Algorítmo de ictismo.

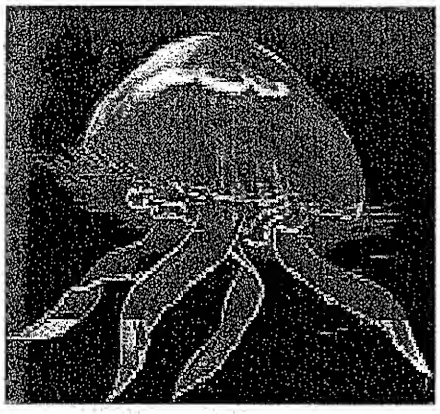


Figura 32.11 Medusa.

EPIDEMIOLOGIA

São abundantes em diversos ambientes marinhos e salobros. No Brasil, os cnidários, como águas-vivas e caravelas, causam frequentemente acidentes com manifestações dermatológicas na costa marítima da região Norte e Nordeste do país, porém, sem registro oficial no Brasil.

MECANISMO DE AÇÃO

As águas-vivas, caravelas e medusas possuem tentáculos onde são encontradas células denominadas nematocistos, capazes de gerar acidentes. Cada nematocisto consiste de uma diminuta cápsula oval, preenchida de líquido, contendo um fio tubular enrolado que pode ser projetado para fora, quando ativado por reações involuntárias (estímulos químicos ou físicos). Embora possam ocorrer em quase toda a epiderme do animal, são mais abundantes nos tentáculos. A peçonha pode provocar grande irritação (urticária) e intensa sensação de queimadura. Análises recentes revelaram, no líquido, a presença de uma complexa mistura de toxinas, enzimas antigênicas e outras substâncias ainda não definidas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A gravidade da reação depende de diversas variáveis, incluindo o número de nematocistos de descarga, da toxicidade dos cnidários envolvidos e as respostas antigênicas do paciente. Os sintomas mais frequentes são as manifestações locais que variam de dor à ardência ou queimação, que pode durar minutos a horas. Em alguns casos, a dor é restrita à área do contato, porém, em outros, pode irradiar-se. A área que entra em contato com os tentáculos geralmente torna-se hiperemiada, com placas urticariformes lineares,

vesículas, edema e até mesmo necrose. Nos casos mais graves, podem ocorrer manifestações sistêmicas como cefaleia, mal-estar, náuseas, vômitos, espasmos musculares, febre, arritmias cardíacas, insuficiência respiratória, anafilaxia e choque.

AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

Em geral, exames complementares não são necessários.

TRATAMENTO

Segundo Vera *et al.* e Queiroz e Caldas, o tratamento dos acidentes consiste de:

- lavar com água do mar ou soro fisiológico, assim como imergir em ácido acético a 5% (vinagre) ou álcool isopropílico a 70%, por 15 a 30 minutos a área atingida. Nunca utilizar água, gelo com água hipotônica (doce) ou solução glicosada, que ativa o mecanismo de liberação dos nematocistos, bem como compressas quentes, que aumentam a absorção sistêmica do veneno;
- em seguida, remover cuidadosamente os tentáculos, sem esfregá-los, usando pinça, bordas de faca ou bisturi para raspar a lesão. Também pode ser usada fita adesiva sobre a área, retirando-a imediatamente;
- sintomáticos como analgésicos podem ser utilizados para o alívio da dor.

No Brasil não existe antídoto, por isso os anti-histamínicos e corticoides podem ser usados se as reações forem importantes.

As manifestações sistêmicas devem ser tratadas convencionalmente. Nos casos moderados e graves o tratamento é hospitalar e pode ser necessário tratamento intensivo.

PREVENÇÃO

- não manusear o animal;
- evitar ou tomar cuidado ao entrar e sair do mar, onde sabidamente existem cnidários (Figura 32.12).

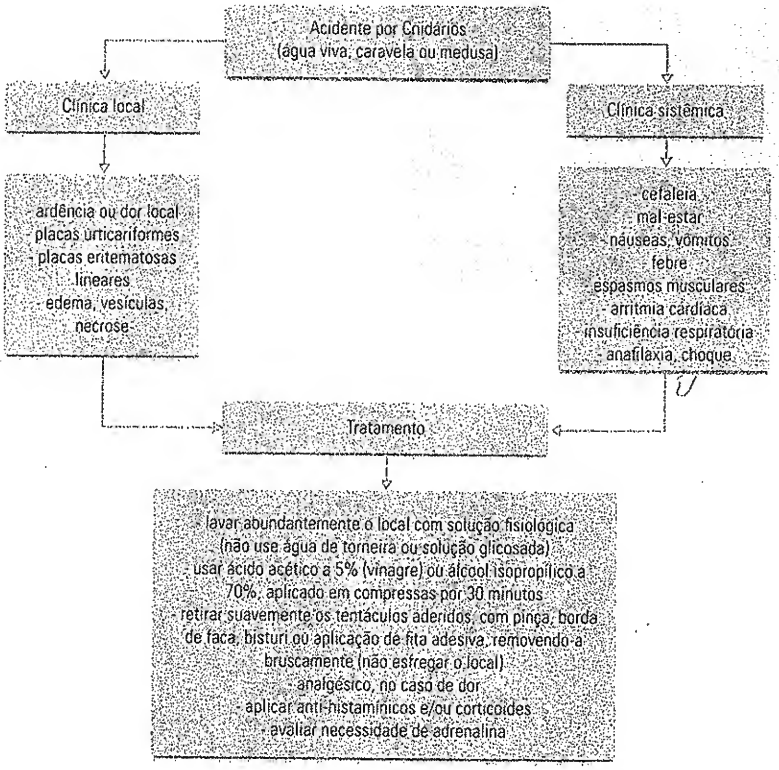


Figura 32.12 Algorítmo de cnidários.

ACIDENTE POR OURIÇO-DO-MAR

Ouriços-do-mar são animais não agressivos e têm a forma esférica, cobertos de espinhos de carbonato de cálcio e pedicelos que atuam na defesa, limpeza da superfície corporal e captura de alimento, sendo algumas espécies, tóxicas. (Figura 32.13).

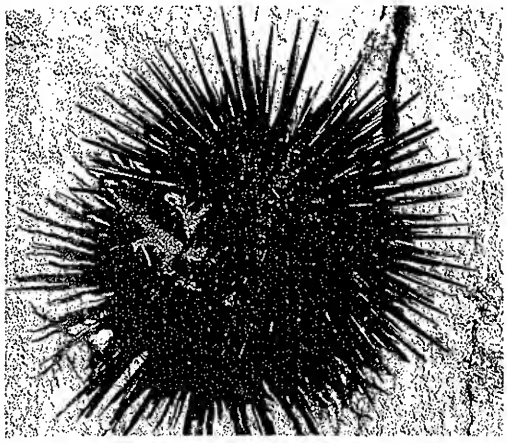


Figura 32.13 Ouriço-do-mar. Foto: Fátima Eyer.

EPIDEMIOLOGIA

Encontrados em vários mares do mundo, principalmente nas áreas costeiras, em especial nas rochas, no lodo e na areia. Não existem dados nacionais sobre o acidente por ouriço-do-mar.

MECANISMO DE AÇÃO

O contato humano com ouriços do mar pode se dar de forma acidental ou intencional. Os acidentes acontecem quando as pessoas pisam ou manipulam o ouriço, quebrando os espinhos, que são afilados, ocos e quebradiços. Não possuem glândula produtora de peçonha, ficando o espinho na ferida, podendo causar infecção.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas incluem dor, ardor, eritema, edema, sangramento no local da perfuração e escurecimento resultante do corante dos espinhos.

No oceano Pacífico existem algumas espécies tóxicas que podem causar ainda fraqueza, fadiga, dores musculares, choque, insuficiência respiratória e até óbito.

AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

Em geral, exames complementares não são necessários, porém, quando houver penetração profunda em uma articulação ou próximo dela, o auxílio da radiografia é necessário. No caso de infecção secundária, realizar hemograma, cultura e antibiograma das secreções.

TRATAMENTO

Segundo Drobina, Smith e Perkins *et al.*, o tratamento se resume em:

- imersão ou compressa de água morna (temperatura tolerável) da área afetada por 30-90 minutos;
- remoção dos espinhos com pinça. Nos casos em que o espinho se encontre perto de uma articulação, pode exigir a remoção cirúrgica;
- em seguida, lavar o local com água e sabão ou solução fisiológica;
- não existe antídoto. Indicar analgésicos para alívio da dor e prevenção do tétano. No caso de infecção, indicar antibioticoterapia. Se o paciente desenvolver choque ou insuficiência respiratória, o tratamento deve ser o convencional.

PREVENÇÃO

Não manusear o animal. Cuidado ao entrar e sair do mar, especialmente em áreas que sabidamente contenham ouriço-do-mar. (Figura 32.14).

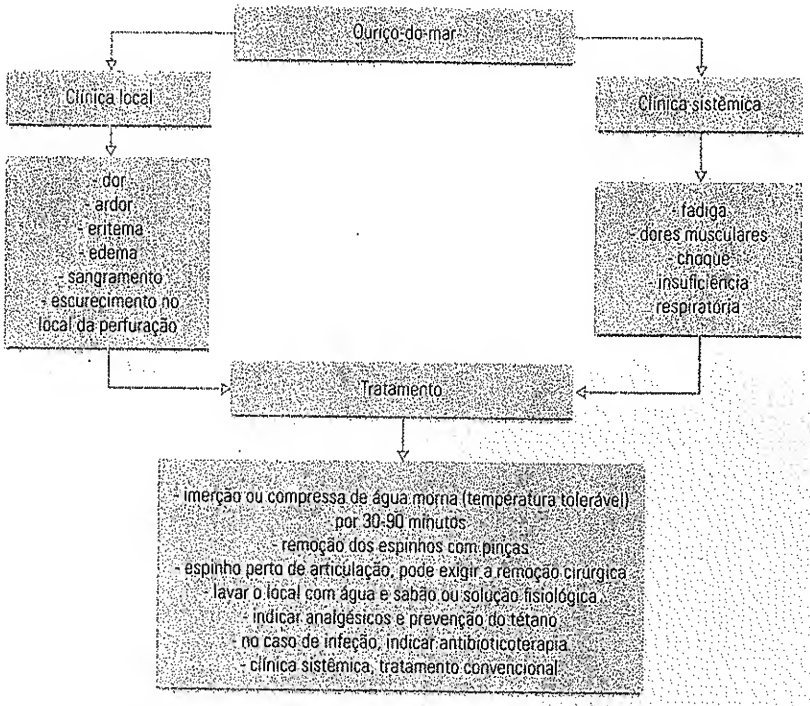


Figura 32.14 Algoritmo de acidente com ouriço-do-mar.

REFERÊNCIAS

1. Alva-Dávalos V, Laguna-Torres VA, Huamán A, *et al.* Dermatite epidérmica por Paederus irritans em Piura, Perú, 1999, relacionada ao fenômeno El Niño. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 35(1): 23-28, 2002.
2. Ballatori N, Lieberman MW, Wang W. N-acetylcysteine as an antidote in methylmercury poisoning. Environ Health Perspect. 1998 May;106(5):267-71.
3. Barbaro KC, Lira MS, Malta MB, *et al.* Comparative study on extracts from the tissue covering the stingers of freshwater (Potamotrygon falkneri) and marine (Dasyatis guttata) stingrays. Toxicon. 2007 Oct;50(5):676-87.
4. Benzer TI. Toxicity, Tetrodotoxin: Treatment & Medication. e Medicine. Disponível em: < http://emedicine.medscape.com/article/818763-treatment >. Acesso em: 06 fev. 2009.
5. Borroni G, Brazzelli V, Rosso R, *et al.* Paederus fuscipes dermatitis. A histopathological study. Am J Dermatopathol. 1991 Oct;13(5):467-74.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Brasília, 1998. 131 p.
7. Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. 2.ed. Brasília: FUNASA, 2001, 120p.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Disponível em: < http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo >. Acesso em: 15 fev. 2009.
9. Cardoso AE, Lima-Filho MR. Dermatite vesicante provocada pelo Paederus. Uma epidemia no Nordeste. Na. Brasil. Derm., 61:173-176, 1986.
10. Cestele S, Catterall WA. Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. Biochimie. 2000 Sep-Oct;82(9-10):883-92.
11. Chaul A, Santos AH, Luz C. Pederismo: relato de um caso provável em parque ecológico da cidade de Goiânia-GO, Brasil. Revista de Patologia Tropical 33(1):143-146, 2004.
12. Courville DA. Chemistry. In: Halstead, B. W. Poisonous and venomous marrine animals of the world. Washington, DC United States Government Priting Office, v. 3, p.69, 1970.
13. Coutinho E. Ichthysmo. In: Coutinho, E. Tratado de clínica das doenças infecciosas, parasitárias e

peçonhentas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1957. p. 758-763.

14. Diógenes MJN. Dermatite de contato pela pederina, estudo clínico e epidemiológico no Estado do Ceará, Brasil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 36: 59-65, 1994.

15. Drobina BJ. Dive Medicine: Sea Urchin Puncture Wound. Disponível em:http://www.emedicinehealth.com/wilderness_sea_urchin_puncture/page5_em.htm. capturado em: 02/01/2012.

16. Fonseca F. Potós: Coleópteros. In: Fonseca, Flavio. Animais Peçonhentos. São Paulo: Instituto Butantan, 1949. Cap.VIII, p. 293-296.

17. Frank JH, Kanamitsu K. Paederus, sensu lato (Coleoptera: Staphylinidae): natural history and medical importance. J Med Entomol. 1987 Mar;24(2):155-91.

18. Garrone Netto D, Cordeiro RC, Haddad Júnior V. Acidentes do trabalho em pescadores artesanais da região do médio Rio Araguaia, Tocantins, Brasil. Caderno de Saúde Pública, v. 21, n. 3, p. 795-803, 2005.

19. Gnanaraj P, Venugopal V, Mozhi MK, *et al.* An outbreak of Paederus dermatitis in a suburban hospital in South India: a report of 123 cases and review of literature. J Am Acad Dermatol. 2007 Aug;57(2):297-300.

20. Haddad Júnior V. Avaliação epidemiológica, clínica e terapêutica de acidentes provocados por animais peçonhentos marinhos na região Sudeste do Brasil [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2000.

21. Haddad Júnior V. Acidentes por animais aquáticos brasileiros. In: Cardoso, J. C. *et al.* Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier/ Fapesp, 2003. p. 267-278.

22. Haddad Júnior V, Sazima I. Piranha attacks on humans in southeast Brazil: epidemiology, natural history, and clinical treatment, with description of a bite outbreak. Wilderness Environ Med. 2003 Winter;14(4):249-54.

23. Haddad Júnior V, Pardal PPO, Cardoso JLC, Martins IA. The venomous toadfish Thalassoprhyne nattereri (Niquim or Miquim): report of 43 injuries provoked in fishermen of Salinópolis (Pará State) and Aracaju (Sergipe State), Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 45, n. 4, p. 221-223, 2003.

24. Lima LAF, Ferreira M. Estudo clínico e experimental sobre o envenenamento causado pelo peixe Thalassophryne nattereri (niquim). Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 75, n. 4, p. 435-443, 2000.

25. Kerdel-Vegas F, Goihman-Yahr M. Paederus dermatitis. Arch Dermatol. 1966 Aug;94(2):175-85.

26. Migotto AE, Silveira FL, Schlenz, Freitas JC. Cnidaria. Disponível em:< http://www.biota.org.br/pdf/v3cap05.pdf>. Capturado em: 18/01/2012.

27. Pardal PPO, Gadelha MAC. Acidentes por animais peçonhentos: manual de rotinas. Belém: SESPA, 2010, 48 p.

28. Pardal PPO, Carvalho LOS, Gomes FP, Pedrosa GJ. estudo de 246 acidentes por peixes entre os habitantes do município de Peixe-Boi, Pará, Brasil. Pará Médico 2: 6-10, 1993.

29. Pardal JSO, *et al.* Animais causadores de acidentes entre moradores ribeirinhos do Rio Trombetas, município de Oriximiná-Pará. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 34 (supl. I), p. 377-378, 2001.

30. Pardal PP. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos acidentes por arraias nos distritos de Mosqueiro e Outeiro, Belém-Pará-Brasil. 2002. 78 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Mestrado em Medicina Tropical, Departamento de Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém-Pará, 2002.

31. Perkins RA, Morgan SS. Poisoning, envenomation, and trauma from marine creatures. Am Fam Physician. 2004 Feb 15;69(4):885-90.

32. Silva, MP. Le Paederus columbinus est vésicant. Archives de Parasitologie 15:429-431, 1912.

33. Queiroz MCAP, Caldas JNAR. Dermatologia comparativa: lesão de ataque por caravela portuguesa (Physalia physalis). An Bras Dermatol.,86(3):611-612, 2011.

34. Silva CCP, Zannin M, Rodrigues DS, *et al.* Clinical and epidemiological study of 27 poisonings caused by ingesting puffer fish (Tetrodontidae) in the States of Santa Catarina and Bahia, Brazil. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo 52(1):51-55, 2010.

35. Singh G, Yousuf Ali S. Paederus dermatitis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007 Jan-Feb;73(1):13-5.

36. Smith ML. Skin problems from marine echinoderms. Dermatology Therapy, 15: 30-33, 2002.

37. Szpilman D. Parte especial II. Doenças em atividades aquáticas. Mar, Praia, Piscina e Sol. Disponível em: <http://www.sobrasa.org/diretores/manual_completo/VII_parte_especial_II.pdf>. Capturado em: 16/01/2012.

38. Takizawa Y, Sekikawa A. Epidemiology of Minamata disease. Disponível em: < http://www.pitt.edu/~superl/lecture/lec0361/001.htm >. Acesso em: 11 fev. 2009.

39. Tincopa L, Valverde J, AGIP H, *et al.* Características clínicas e epidemiológicas del brote epidemico de dermatitis de contacto por Paederus irritans. Dermatologia Peruana 9:24-26, 1999.

40. Vanhecke C, Malvy D, Guevart É, *et al.* Dermatite à Paederus: étude rétrospective de 74 cas survenus en 2008 à Conakry, Guinée. Annales de dermatologie et de vénéréologie 137, 189—193, 2010.

41. Vasconcelos W. Dermatozoíases em um imenso país tropical. Anais Brasileiros de Dermatologia 54:87-103, 1979.

42. Vera C, Kolbach M, Zegpi MS, *et al.* Picaduras de medusas: actualización. Revista Médica de Chile, v. 132, p. 233-241, 2004.

43. Vianna EES, Brandão RK, Brum JGW. Ocorrência de acidentes em humanos causados por Epicauta excavata Klug, 1825 (Coleoptera, Meloidae) no sul do Rio Grande do Sul, Brasil. Arq. Inst. Biol., São Paulo, 74(1):47-48, 2007.

Intoxicação Digitálica 33

Dinalva A. Mendes
Maria Aparecida Braga

Os glicosídeos cardíacos fazem parte do arsenal terapêutico de cardiopatias há mais de 200 anos, sendo largamente usados no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e da fibrilação atrial associada à resposta ventricular elevada.

Os efeitos adversos dessa ampla aplicação são relatados em até 20% dos pacientes. Algumas plantas, como a espirradeira (*Nerium oleander*) e chapéu-de-Napoleão (*Thevetia peruviana*), também possuem glicosídeos cardíacos ativos que, quando ingeridos, podem provocar quadro semelhante à intoxicação digitálica.

As preparações mais comumente utilizadas são digoxina, digitoxina e lanatosídeo C. Digitoxina (Lanitop®), disponível para uso oral em comprimidos de 0,1 mg. Digoxina (Digoxina®, Lanoxin®) é disponível para administração oral ou venosa, em comprimidos com 0,25 mg, elixir com 0,05 mg/mL e ampola com 0,5 mg/ 2 mL. Lanatosídeo C (Cedilanide®) é disponível na apresentação de ampola, para uso intravenoso, com 0,4 mg/ 2 mL.

A intoxicação digitálica ocorre geralmente em usuários crônicos da droga. Eventualmente, pode ser por ingestão maciça (tentativa de autoextermínio ou acidental). Apesar de comum, sua incidência tem diminuído nos últimos anos por vários fatores, entre eles: a redução do uso do digital, a melhor formulação da digoxina, o que determina biodisponibilidade mais previsível, melhor compreensão da farmacocinética, avaliação laboratorial mais segura, mais conscientização das interações medicamentosas e dos fatores de risco que aumentam a sua toxicidade, disponibilidade de outros medicamentos e técnicas para tratamento da insuficiência cardíaca.

Estima-se que 10-18% dos pacientes em uso de digitais eventualmente desenvolvam sintomas de intoxicação digitálica, com mortalidade mantida nos últimos anos em 1%. A dose letal é aproximadamente 5 a 10 vezes maior que a dose mínima eficaz e apenas duas vezes maior que a dose necessária para produzir os primeiros sinais de toxicidade.

Os principais fatores predisponentes à intoxicação digitálica incluem idade avançada, infarto ou isquemia miocárdica, hipocalemia, hipotireoidismo e hipercalcemia. Também se deve considerar a possibilidade de interação medicamentosa, especialmente com eritromicina, verapamil, diltiazem, nifedipina, captopril, anticolinérgicos, ibuprofeno e amiodarona.

FARMACOLOGIA

A toxicidade resulta da exacerbação dos efeitos terapêuticos. A ação predominante dos digitálicos é a inibição da enzima Na^+/K^+ ATPase, provocando aumento da concentração intracelular de sódio e cálcio e redução intracelular de potássio. O aumento do cálcio intracelular leva ao aumento do acoplamento actina-miosina no

músculo cardíaco, o que explica a melhora na contratilidade miocárdica. Além disso, verifica-se aumento do tônus vagal e redução do tônus adrenérgico, redução do potencial de ação e aumento do período refratário nas células de condução elétrica, com dificuldade na transmissão do potencial de ação no nó átrio-ventricular.

Os efeitos eletrofisiológicos dos digitálicos incluem redução do potencial de repouso, que diminui a taxa de despolarização da fase 0 e da velocidade de condução; redução da duração do potencial de ação, que determina aumento da resposta das fibras de estímulos elétricos; e aumento da automaticidade, resultante do aumento na taxa de despolarização da fase 4 e atraso na pós-despolarização.

Em geral, glicosídeos cardíacos reduzem a condução e aumentam o período refratário no tecido cardíaco especializado a partir do estímulo do tônus vagal. Os digitais têm propriedades parassimpáticas que incluem hipersensibilização dos barorreceptores do seio carotídeo e estimulação do núcleo vagal central.

Os glicosídeos cardíacos são prontamente absorvidos através do trato gastrintestinal. A digoxina tem cerca de 80% de biodisponibilidade, é eliminada principalmente por excreção renal e sua depuração está reduzida nos casos de disfunção renal. A meia-vida é de 36 a 48 horas e os níveis de proteína não afetam significativamente sua farmacocinética, pois apenas 25% da droga estão ligados às proteínas séricas. Os níveis terapêuticos da digoxina para tratamento de insuficiência cardíaca estão entre 0,8 e 2,0 ng/mL. Antiácidos administrados na forma de gel e a colestiramina prejudicam a absorção e diminuem a biodisponibilidade da digoxina. Também a utilização de suplementos de ervas tais como farelo de trigo pode diminuir as concentrações plasmáticas de digoxina. O uso concomitante de medicações como amiodarona, diltiazem, eritromicina, indometacina, omeprazol, quinidina, quinina, tetraciclina, verapamil e varfarina pode aumentar as concentrações séricas de digoxina. A depuração renal da digoxina é reduzida pelo uso de medicação concomitante, como amilorida, nifedipina, espironolactona e triamtereno.

As propriedades farmacocinéticas do lanatosídeo C são semelhantes às da digoxina. A digitoxina tem lipossolubilidade e biodisponibilidade elevadas, próximas de 100%. Seu metabolismo é hepático e a meia-vida de eliminação é longa (cinco a sete dias). Sofre circulação entero-hepática, mas apenas pequena fração da droga inalterada é eliminada através do intestino. Apresenta alta taxa de ligação com as proteínas plasmáticas (95%). Como é a fração circulante livre do digital a responsável pela toxicidade, favorece a sua ocorrência a administração concomitante de drogas que competem com ela pela ligação com as proteínas plasmáticas, tais como amiodarona, verapamil, quinidina, warfarin, anti-inflamatórios, eritromicina e tetraciclina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os fatores mais importantes na intoxicação digitálica são a sua suspeição e o seu reconhecimento, principalmente nos usuários crônicos da droga, já que na intoxicação aguda a história clínica define o quadro.

O diagnóstico da toxicidade crônica é mais difícil porque o quadro clínico pode mimetizar doenças mais comuns como gripe ou gastrenterite. Pacientes com toxicidade crônica podem apresentar queixas gastrintestinais, psiquiátricas ou visuais, que podem não ser reconhecidas como sinais de intoxicação digitálica.

Os sintomas mais comumente relatados incluem fadiga, fraqueza, náuseas, anorexia e tontura. Sinais e sintomas neuropsiquiátricos incluem dor de cabeça, fraqueza, vertigem, síncope, convulsões, perda de memória, confusão, desorientação, delírio, depressão e alucinações. Distúrbios frequentemente relatados são turvação visual, perda de visão, halos verde-amarelos.

As manifestações cardíacas de toxicidade são comuns e potencialmente fatais. Variedade extremamente ampla de arritmias tem sido relatada. Arritmias frequentemente associadas à toxicidade incluem extrassístoles ventriculares, taquicardia atrial paroxística ou fibrilação atrial com bloqueio de condução, taquicardia juncional, bradicardia sinusal, bloqueios AV nodal, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Taquicardia atrial (automaticidade reforçada) com bloqueio AV variável (condução danificada), fibrilação atrial com ritmo acelerado ou lento juncional (regularização da fibrilação atrial) e taquicardia fascicular são altamente sugestivos de intoxicação digitálica. Taquicardia ventricu-

lar bidirecional, taquicardia de complexo estreito com a morfologia do ramo direito, são altamente específicas de intoxicação digitálica.

Alteração eletrocardiográfica descrita é o infradesnivelamento acentuado do segmento ST ("pá-de-pedreiro") em derivações com QRS predominantemente negativo, considerado sinal diagnóstico de intoxicação digitálica, podendo ser detectada antes que ocorram sintomas característicos nos usuários crônicos da droga.

Hipocalemia, hipomagnesemia e hipercalcemia predispõem à toxicidade. Os idosos estão em risco mais alto. Disfunção renal, doença hepática, hipotireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica e interações medicamentosas podem alterar a sensibilidade aos digitais.

Os sintomas podem ser divididos em cardíacos e extracardíacos, agudos e crônicos (Quadros 33.1 e 33.2).

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os exames complementares necessários incluem gasometria arterial, hemograma, função renal, eletrólitos, dosagem sérica de digital e eletrocardiograma (ECG).

Quadro 33.1 Sintomas de intoxicação digitálica

Cardíacos	• palpitações bradicárdicas ou taquicárdicas • dispneia • síncope • edema de membros inferiores
Extra-cardíacos	• sistema nervoso central: vertigem, letargia, fadiga, neuralgia, cefaleia, confusão mental • oftálmicos: visão azulada, esverdeada ou amarelada, turvação visual, fotofobia, fotopsia, diminuição global da acuidade visual • gastrintestinais: anorexia, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarréia. A isquemia mesentérica é uma complicação rara da infusão intravenosa excessivamente rápida

Quadro 33.2 Características da intoxicação digitálica aguda e crônica

Achados clínicos	Intoxicação aguda	Intoxicação crônica
Toxicidade gastrintestinal	Náusea e vômitos	Náusea e vômitos
Toxicidade do Sistema Nervoso Central	Dor de cabeça, fraqueza, tonturas, confusão e coma	Confusão e coma
Toxicidade cardíaca	Bradiarritmias, arritmias supraventriculares, bloqueios átrioventriculares. Arritmias ventriculares são raras	Todas as arritmias (ventriculares ou supraventriculares com ou sem bloqueio AV podem ocorrer). Arritmias ventriculares são comuns
Níveis séricos de potássio	Elevado, mas pode estar normal (níveis elevados correlacionam-se com a toxicidade)	Baixo ou normal (a hipocalemia ocorre pelo uso concomitante de diuréticos)
Níveis séricos de digoxina	Acentuadamente elevados	Podem se encontrar nos níveis "terapêuticos" ou discretamente elevados

AVALIAÇÃO DO NÍVEL SÉRICO DE DIGOXINA

O nível sérico de digoxina deve ser interpretado no contexto global do quadro clínico e não como indicador isolado de toxicidade. Níveis séricos terapêuticos (0,8-2 ng/mL) não excluem intoxicação, já que fatores predisponentes podem manter os níveis dentro da faixa terapêutica.

Níveis séricos elevados de digoxina após ingestão aguda nem sempre indicam intoxicação. Esse fato é explicado pelo modelo bicompartimental de distribuição, com absorção plasmática relativamente rápida e redistribuição lenta nos tecidos. Assim, os níveis séricos correlacionam-se com intoxicação após distribuição completa, que ocorre após seis ou mais horas do uso da droga, oral ou intravenoso.

AVALIAÇÃO DOS ELETRÓLITOS

Hipercalemia: é comum na toxicidade aguda devido à inativação da bomba de Na^+/K^+ ATPase. É um preditor de morbidade e mortalidade e também reflete o grau de intoxicação.

Hipocalemia e hipomagnesemia: são vistos frequentemente na intoxicação crônica, presumivelmente como resultado do uso concomitante de diuréticos. Devem ser corrigidos imediatamente, já que esses distúrbios podem manter ou agravar as arritmias. Na presença de hipocalemia, o magnésio também deve ser corrigido, pois a depleção de magnésio associado ao uso de diurético pode ocorrer a longo prazo, apesar do nível sérico normal. Importante lembrar que o magnésio é um cofator da bomba Na^+/K^+ ATPase e alterações na sua concentração afetarão as ações da bomba.

TRATAMENTO

Compreende medidas gerais de suporte clínico de acordo com a condição clínica do paciente, de interrupção da absorção ou aumento da eliminação da droga, controle de arritmias e uso do anticorpo antidigoxina. Paciente com sinais clínicos de intoxicação ou com níveis séricos elevados de digoxina deve ser transferido para unidades de tratamento intensivo.

MEDIDAS GERAIS DE SUPORTE CLÍNICO

1. Oxigenoterapia, obtenção de acesso venoso, monitorização eletrocardiográfica. Avaliação da gravidade do problema. Controle dos distúrbios ameaçadores da vida, assegurando níveis adequados de pressão arterial, correção da hipovolemia, hipoxemia e hipoventilação, controle das arritmias e correção dos distúrbios eletrolíticos.
2. Avaliação da etiologia da toxicidade (por exemplo, a diminuição da depuração renal, a dose de medicamentos, medicamentos concomitantes e se superdosagem é acidental ou intencional);
3. Avaliação dos fatores que influenciam o tratamento, incluindo a idade, história clínica, a temporalidade da intoxicação, doença cardíaca preexistente e/ou insuficiência renal e, sobretudo, alterações no ECG;
4. Reavaliação hemodinâmica e monitorização eletrocardiográfica contínuas. Definição da necessidade de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI), monitorização dos níveis de eletrólitos, função renal e nível sérico de digoxina;
5. Correção dos distúrbios eletrolíticos;

Na intoxicação aguda a hipercalemia é mais comum e constitui-se em importante marcador de toxicidade e mortalidade, necessitando de abordagem agressiva com o uso de glicose, bicarbonato e insulina, além das resinas de troca iônica. Se for possível o emprego dos anticorpos antidigoxina, outras formas de tratamento para a hipercalemia não serão necessárias.

A reposição do cálcio está contraindicada, podendo ser desastrosa, por sua ação pró-arrítmica. Em pacientes com hipercalemia não controlada a hemodiálise pode ser necessária.

Na intoxicação crônica, hipocalemia e hipomagnesemia são comuns e associadas ao uso concomitante de diuréticos. A reposição de potássio esta indicada objetivando nível plasmático igual a 4 mEq/L. O seu uso deve ser criterioso em pacientes com insuficiência renal.

A hipomagnesemia concomitante pode resultar em hipocalemia refratária. Hipomagnesemia aumenta a absorção da digoxina no miocárdio e diminui a atividade celular da Na^+/K^+ ATPase. Pacientes com hipomagnesemia, hipocalemia, ou ambos, podem ser cardiotóxicos mesmo com níveis terapêuticos de digital. A reposição com monitorização dos níveis séricos de magnésio,

frequência respiratória, reflexos profundos do tendão e da pressão arterial está indicada. O magnésio está contraindicado nos pacientes com bradicardia ou bloqueio AV e deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal.

6. Descontaminação gastrintestinal;

O método de descontaminação de escolha nos casos de intoxicação aguda é o uso do carvão ativado em múltiplas doses. Este se liga efetivamente à digoxina, aumentando sua eliminação intestinal, e pode atuar interrompendo a circulação entero-hepática.

A dose para adultos e crianças é de 1 g/kg de peso. Para adolescentes e adultos a dose média é de 25-100 g diluídos a 10% com água ou suco, por via oral, se paciente consciente; caso contrário, através de sonda nasogástrica. A dose máxima para crianças é de 50 g.

Demonstrou-se que 50 g de carvão ativado reduzem a absorção de 0,5 mg de digoxina em 40% se administrados até uma hora após a ingestão e que doses repetidas podem, ainda, aumentar sua taxa de eliminação, não apenas pela interrupção da circulação entero-hepática, mas também por sua ligação irreversível com a droga, que então se difunde da circulação para a luz intestinal, não sendo mais absorvida. Em caso de intoxicação por digitoxina, está justificada a administração de carvão ativado por período superior a 24 horas da ingestão, tendo em vista a importância da recirculação entérica na manutenção de altos níveis plasmáticos da droga. Detalhes sobre intervalo e doses de carvão ativado, vide capítulo 1 de técnicas de descontaminação. A utilização de resinas insolúveis não absorvíveis, ligantes dos ácidos biliares e, por isso, bloqueadoras da circulação entero-hepática, tais como colestiramina e colestipol, tem eficácia comprovada na redução da meia-vida de eliminação tanto da digitoxina quanto da digoxina, apesar de efeito ainda inferior ao obtido com carvão ativado, sendo considerada alternativa de segunda linha na abordagem da intoxicação.

O principal cuidado que se deve ter com a administração de carvão ativado é a proteção de via aérea em pacientes com nível reduzido de consciência ou sem reflexo de tosse.

A realização de lavagem gástrica tem pouco ou nenhum efeito na intoxicação digitálica, podendo ser realizada na primeira hora de ingestão maciça. Nesse caso, o uso de atropina tem sido recomendado para diminuir a incidência de bloqueio AV ou bradicardia, como resultado do tônus vagal aumentado determinado pela lavagem gástrica. Após a primeira hora existe o risco de estimulação vagal adicional e a lavagem gástrica deve ser evitada.

Para quebrar o ciclo entero-hepático da droga, o emprego de resinas de ligação, como a colestiramina e o colestipol, está indicado. A colestiramina é mais adequada na toxicidade crônica em pacientes com insuficiência renal.

7. Controle das arritmias;

A maioria das arritmias não requer tratamento específico e o tratamento deve ser dirigido à causa do problema. A correção eletrolítica e a adoção de determinado antiarrítmico podem ser indicadas, especialmente se não há possibilidade de administração do anticorpo antidigital

A droga de escolha para o tratamento de taquicardia ventricular secundária à intoxicação digitálica inclui fenitoína, lidocaína e amiodarona, já que reduzem a toxicidade ventricular sem interferir significativamente na condução AV. A fenitoína pode reverter o prolongamento da condução AV induzido pelo digital. Ela suprime as taquiarritmias sem interferir nos efeitos contráteis da droga. A fenitoína pode também abolir arritmias supraventriculares induzidas por digitálicos de forma mais efetiva que a lidocaína.

Quinidina, procainamida e bretílio são contraindicados. Quinidina e procainamida pioram a condutividade no tecido especializado. Além disso, a quinidina reduz a ligação tecidual da digoxina e a depuração renal, aumentando os níveis séricos da droga. O bretílio pode precipitar arritmias ventriculares.

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem diminuir a automaticidade e reduzir a velocidade de condução e encurtar o período refratário do músculo atrial e ventricular. Entretanto, em caso de depressão sinoatrial ou átrio-ventricular, podem deprimir ainda mais a atividade, sendo o emprego de β-bloqueadores de curta duração benéficos no tratamento da condução atrial rápida.

Estudos mostram o efeito do sulfato de magnésio por via intravenosa, 2 g em cinco minutos, em abolir arritmias cardíacas determinadas por intoxicação digitálica. Além da substituição de magnésio intracelular, níveis elevados além dos considerados fisiológicos parecem atuar como um antagonista indireto da digoxina.

Bradiarritmias que se apresentam com frequência cardíaca inferior a 50 bpm e/ou repercussão hemodinâmica devem receber atropina na dose de 0,5 mg, EV, repetido até de 10 em 10 minutos, dose máxima de 2 mg.

A estimulação temporária é uma alternativa para pacientes com bloqueios nodais, antes da tentativa de qualquer outra intervenção. No entanto, estudos retrospectivos têm mostrado que a estimulação pode aumentar os resultados adversos em alguns pacientes e, por isso, sugere-se que a imunoterapia deva ser tentada antes do emprego do marca-passo.

Na intoxicação digitálica a cardioversão elétrica é perigosa e pode precipitar fibrilação ventricular e assistolia. No entanto, se o paciente estiver hemodinamicamente instável, com taquicardia de complexo largo, a cardioversão pode ser necessária. Se a história de intoxicação digitálica é consistente, deve-se usar a dose mínima preconizada. Alguns autores sugerem 10-25 joules inicialmente para taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, mas a maioria recomenda 50-100.

3. Imunoterapia;

A imunoterapia tem sido uma adição extremamente valiosa para o tratamento da intoxicação por digoxina e digitoxina

Imediatamente após a administração IV, os anticorpos específicos ligam-se à digoxina intravascular livre e difundem-se para o espaço intersticial. Estabelece-se um gradiente de concentração, o que facilita a circulação de digoxina intracelular e o aumento da concentração intravascular de inativos, com aumento substancial de digoxina ligada ao anticorpo. A cinética de eliminação digoxina-anticorpo depende da função renal do paciente e da capacidade de eliminação urinária. A utilização de anticorpos de fragmentos específicos da digoxina não só é eficaz, mas também muito segura. Revisão dos numerosos casos de intoxicação por digoxina tratada com a substância ao longo da última década tem apresentado resultados impressionantes. O fracasso terapêutico tem sido atribuído a doses inadequadas da droga, diagnóstico equivocado de intoxicação digitálica ou uso em pacientes extremamente graves. As reações adversas descritas da imunoterapia são *rash*, eritema generalizado e edema facial.

Fragmentos do anticorpo antidigoxina (Fab) [digibind (R)- frasco 40 mg] devem ser empregados o mais precocemente possível, nos seguintes casos:

- ingestão de grandes quantidades de digitálicos (crianças 4 mg ou 0,1 mg/kg, adultos 10 mg);
- hipercalemia (> 5 mEq/L);
- arritmias ventriculares ou de alto grau de bloqueio AV;
- sinais e sintomas rapidamente progressivos de toxicidade;
- parada cardíaca ou choque cardiogênico em paciente com suspeita de toxicidade por digoxina;
- níveis séricos de digoxina superiores a 5 ng/mL.

As doses baseiam-se no nível sérico de digoxina ou na estimativa da dose total ingerida, sabendo-se que 40 mg de fragmentos Fab (um frasco) neutralizam 0,6 mg de digoxina. Uma boa estimativa do número de frascos pode ser obtida baseada no nível sérico de digoxina, conforme a fórmula:

N° de frascos = nível sérico de digoxina X peso (kg)/100.

Porém, essa fórmula é de pouca aplicação no pronto-socorro, já que o tratamento de quadros graves deve ser instituído antes dos exames. Doses que podem ser usadas inicialmente são 1-4 frascos na intoxicação crônica e 5-15 frascos nos casos agudos. O antídoto deve ser infundido em 15-30 minutos ou em *bolus* nos casos de parada cardiorrespiratória. A maioria dos pacientes apresenta resposta inicial em 30 minutos após administração, com resposta completa em até quatro horas. A resolução completa da toxicidade acomete 80% dos pacientes e em 10 % observa-se resposta parcial. Se a quantidade de ingestão não pode ser estimada com segurança, utiliza-se a maior estimativa calculada, devendo-se aumentar a dose se a resolução for incompleta. A dose de 240 mg (seis frascos de 40 mg) IV reverte a maioria dos casos de toxicidade.

PROGNÓSTICO

Os pacientes que sobrevivem nas primeiras 24 horas de uma intoxicação grave geralmente têm bom prognóstico. Fatores de pior prognóstico incluem idade avançada, insuficiência renal, hipercalemia, cardiopatia grave de base, ingestão aguda superior a 10 mg ou dosagem sérica superior a 10 ng/dL.

REFERÊNCIAS

1. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, *et al.* Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. Am J Cardiol. 2009 Jan 1;103(1):82-7.
2. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, *et al.* The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. Am Heart J. 1990 Nov;120(5):1189-94.
3. Chan AL, Wang MT, Su CY, *et al.* Risk of digoxin intoxication caused by clarithromycin-digoxin interactions in heart failure patients: a population-based study. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Dec;65(12):1237-43.
4. Kirrane BM, Olmedo RE, Nelson LS, *et al.* Inconsistent approach to the treatment of chronic digoxin toxicity in the United States. Hum Exp Toxicol. 2009 May;28(5):285-92.
5. Barrueto F, Jr., Jortani SA, Valdes R, Jr., *et al.* Cardioactive steroid poisoning from an herbal cleansing preparation. Ann Emerg Med. 2003 Mar;41(3):396-9.
6. Binder WD, Lewander WJ. Digoxin. In: Viccellio P, ed. *Emergency Toxicology.* Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1998:707-721.
7. Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, *et al.* Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. Crit Care Med. 2008 Nov;36(11):3014-8.
8. Ma G, Brady WJ, Pollack M, *et al.* Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. J Emerg Med. 2001 Feb;20(2):145-52.
9. Abad-Santos F, Carcas AJ, Ibanez C, *et al.* Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. Ther Drug Monit. 2000 Apr;22(2):163-8.
10. Bristow MR;Linas S; Port JD. Drugs in the Treatment of Heart Failure in Braunwald's Heart Disease.A Textbook of Cardiovascular Medicine.569.7th edition;2005.
11. Golin, Valdir; Sprovieri, Sandra Regina Schwarz wülder; Leal, Fernando de Andrade; Pereira, Afonso Celso; Bedrikow, Rubens; Krakauer, Rogério.Intoxicação digitálica. Rev Bras Clin Ter: 23(6):235-41,1997.
12. Franco, Pedro Diniz de Araújo; Rodrigues, Karla Costa. Sinal prevalente de intoxicação digitálica. J Bras Med; 71(3):102-6,1996.
13. Nishioka, S. de A; Resende, E. S.Transitory complete átrio-ventricular block associated to ingestion of Nerium oleander. Rev Assoc Med Bras;41(1):60-2,1995.
14. Kirk,MA; Judge, BS. Cardiac Glycoside Poisoning in Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 1551. 6th edition , 2008.
15. Brubacher JR, Ravikumar PR, Bania T, *et al.* Treatment of toad venom poisoning with digoxin-specific Fab fragments. Chest. 1996 Nov;110(5):1282-8.
16. Shumaik GM, Wu AW, Ping AC. Oleander poisoning: treatment with digoxin-specific Fab antibody fragments. Ann Emerg Med. 1988 Jul;17(7):732-5.
17. Smith TW. Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. N Engl J Med. 1988 Feb 11;318(6):358-65.
18. Fisch C, Knoebel SB. Digitalis cardiotoxicity. J Am Coll Cardiol. 1985 May;5(5 Suppl A):91A-8A.
19. Sharff JA, Bayer MJ. Acute and chronic digitalis toxicity: presentation and treatment. Ann Emerg Med. 1982 Jun;11(6):327-31.
20. Lely AH, van Enter CH. Large-scale digitoxin intoxication. Br Med J. 1970 Sep 26;3(5725):737-40.
21. Wamboldt FS, Jefferson JW, Wamboldt MZ. Digitalis intoxication misdiagnosed as depression by primary care physicians. The American journal of psychiatry. 1986 Feb;143(2):219-21.
22. Greenaway JR, Abuaisha B, Bramble MG. Digoxin toxicity presenting as encephalopathy. Postgrad Med J. 1996 Jun;72(848):367-8.
23. Piltz JR, Wertenbaker C, Lance SE, *et al.* Digoxin toxicity: recognizing the varied visual presentations. J Clin Neuro-ophthalmol 13:275, 1993.
24. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, *et al.* The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. Am Heart J. 1990 Nov;120(5):1189-94.
25. Moorman JR, Pritchett EL. The arrhythmias of digitalis intoxication. Archives of internal medicine. 1985 Jul;145(7):1289-92.
26. Marchlinski FE, Hook BG, Callans DJ. Which cardiac disturbances should be treated with digoxin immune Fab (ovine) antibody? Am J Emerg Med. 1991 Mar;9(2 Suppl 1):24-8; discussion 33-4.
27. Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. Am J Cardiol. 1992 Jun 4;69(18):108G-18G; disc 18G-19G.
28. Campolina D, Ferreira DL. Uso do Carvão Ativado nas intoxicações exógenas. Cad Clin Med Hosp Mater Dei 1992; 7:33-35.

29. Cota GF, Souza MR; Digitálicos In: Toxicologia na Prática Clínica:147-154 Ed Folium 2001.

30. Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Jr., *et al.* Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. Circulation. 1990 Jun;81(6):1744-52.

31. Bismuth C, Gaultier M, Conso F, *et al.* Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. Clin Toxicol (Phila). 1973;6(2):153-62.

32. Hansteen V, Jacobsen D, Knudsen K, *et al.* Acute, massive poisoning with digitoxin: report of seven cases and discussion of treatment. Clin Toxicol (Phila). 1981 Jun;18(6):679-92.

33. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, *et al.* Acute digitalis intoxication--is pacing still appropriate? Journal of toxicology Clinical toxicology. 1993;31(2):261-73.

34. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, *et al.* Bretylium in severe ventricular arrhythmias associated with digitalis intoxication. Am J Emerg Med. 1984 Nov;2(6):504-6.

35. Maheswaran R, Bramble MG, Hardisty CA: Massive digoxin overdose-successful treatment with intravenous amiodarone. BMJ 287:392, 1986.

36. Nicholls DP, Murtagh JG, Holt DW. Use of amiodarone and digoxin specific Fab antibodies in digoxin overdosage. Br Heart J. 1985 Apr;53(4):462-4.

37. Warren SE, Fanestil DD. Digoxin overdose. Limitations of hemoperfusion-hemodialysis treatment. Jama. 1979 Nov 9;242(19):2100-1.

38. Woolf AD, Wenger TL, Smith TW, *et al.* Results of multicenter studies of digoxin-specific antibody fragments in managing digitalis intoxication in the pediatric population. Am J Emerg Med. 1991 Mar;9(2 Suppl 1):16-20; discussion 33-4.

39. Clarke W, Ramoska EA. Acute digoxin overdose: use of digoxin-specific antibody fragments. Am J Emerg Med. 1988 Sep;6(5):465-70.

40. Smith TW, Butler VP, Jr., Haber E, *et al.* Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: experience in 26 cases. N Engl J Med. 1982 Nov 25;307(22):1357-62.

41. Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, *et al.* Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. J Am Coll Cardiol. 1991 Mar 1;17(3):590-8.

42. Ujhelyi MR, Colucci RD, Cummings DM, *et al.* Monitoring serum digoxin concentrations during digoxin immune Fab therapy. Dicp. 1991 Oct;25(10):1047-9.

43. Bosse GM, Pope TM. Recurrent digoxin overdose and treatment with digoxin-specific Fab antibody fragments. J Emerg Med. 1994 Mar-Apr;12(2):179-85.

44. Patel V., James PA: Digitalis Toxicity:, 2010 disponível em http://emedicine.medscape.com/article/154336.

BIBLIOTECA CAMPUS CASCAVEL

Intoxicação por Antirretrovirais 34

Unaí Tupinambás
Solange de Lourdes Silva Magalhães
Maria Camilo Ribeiro de Senna
Juliana Fulgêncio Henriques
Daiana Ferraz Braga de Oliveira
Ana Carolina Gomes Pereira Anselmo

HISTÓRICO E SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA AIDS NO BRASIL

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) foi descrita em 1981, a partir do diagnóstico de inúmeros casos de Sarcoma de Kaposi e Pneumonia por *Pneunocystis jirovecci* acometendo jovens, previamente sadios, notadamente nos grandes centros americanos (São Francisco e Nova Iorque – EUA).

No Brasil, o primeiro caso de Aids foi registrado em 1980. Desde o inicio da epidemia já foram notificados 592.914 casos, até julho de 2010. Em 2009 foram notificados 38.538 casos. A região sudeste concentra 58% das pessoas infectadas, com uma taxa de 20,4 casos/100.000 habitantes. Minas já acumula 41.791 casos, com uma incidência de 13,9 casos/100.000 habitantes. A faixa etária de maior prevalência é entre jovens masculinos.

Em 1991, apenas o AZT fazia parte do arsenal terapêutico. Atualmente o elenco de antirretrovirais disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é formado por 20 medicamentos pertencentes a cinco classes diferentes, a saber:

a. inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN): zidovudina, lamivudina, tenofovir, didanosina, abacavir e estavudina.

b. inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN): nevirapina, efavirenz, etravirina

c. inibidores da protease (IP): lopinavir, atazanavir, saquinavir, indinvair ritonavir, fosamprenavir, e darunavir

d. inibidores da fusão: enfuvirtida

e. inibidores da integrase (INI): raltegravir.

A Figura 34.1 mostra a apresentação comercial dos principais antirretrovirais. Tem como objetivo auxiliar a identificação pela caracterização de cor e formato desses medicamentos.

EPIDEMIOLOGIA

Acredita-se existir uma subnotificação de intoxicações por Antirretrovirais(ARV), pois muitos destes acidentes podem ser confundidos com sinais e sintomas da doença de base ou com efeitos colaterais dos medicamentos utilizados. Às vezes, erros de administração não são informados, sendo abordados no próprio serviço de acompanhamento do paciente. Nas tentativas de autoextermínio, é grande a chance da pessoa ocultar o fato da superdosagem.

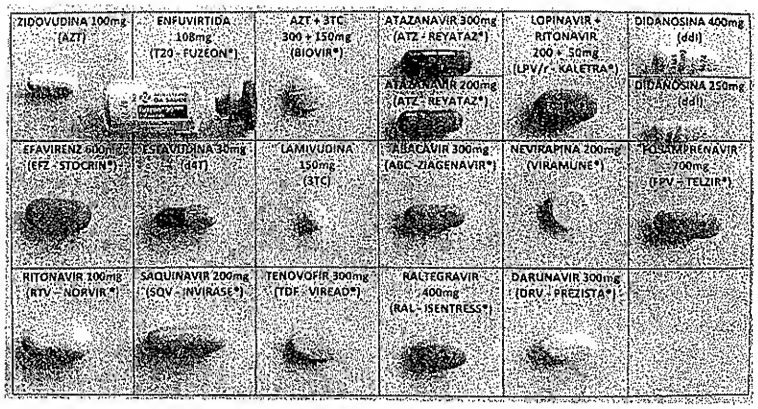


Figura 34.1 Apresentação comercial dos principais antirretrovirais

Dentre outras possibilidades de interferência de notificações e redução das estatísticas, podemos citar a associação dos medicamentos a drogas de abuso como álcool, cocaína/crack e desordens neuropsiquiátricas do paciente, que repassa informações não fidedígnas durante anamnese.

Dados estatísticos de vários serviços, no Brasil e Estados Unidos, evidenciam um reduzido número de intoxicações explícitas, exclusivas, causadas por ARV. Nos acidentes com estes medicamentos, geralmente estão as mais diversas associações. Com o aumento da prevalência de complicações não infecciosas nesta população e o uso frequente de outros fármacos, por exemplo, antilipemiantes, psicotrópicos, anticonvulsivantes, além dos antibióticos, antifúngicos, as intoxicações devido às possíveis interações medicamentosas são cada vez mais prováveis de ocorrer.

Segundo a American Association of Poison Control Centers'(AAPCC) National Poison Data System (NPDS), em 2010 foram registrados 2.384.825 casos de intoxicações em humanos. Os antimicrobianos, onde se incluem antibióticos, antifúngicos e antirretrovirais, representaram 66.021 notificações, com evidente crescimento em relação ao ano anterior.

Há uma quantidade crescente de pessoas expostas a estes medicamentos devido ao aumento da expectativa de vida das pessoas infectadas. Tanto a doença – Aids, quanto as drogas relacionadas na Terapia Antirretroviral (TARV), são, geralmente, pouco conhecidas, sendo assunto bastante restrito aos especialistas da área de infectologia. A overdose intencional, ou a acidental e os efeitos colaterais dos Antirretrovirais (ARV) podem se confundir com sintomas próprios da doença de base, ou de comorbidades, ou, ainda, com ação e associação de drogas lícitas ou ilícitas.

Um dos objetivos deste trabalho é repassar algumas informações aos colegas em salas de emergência ou no atendimento ambulatorial, para uma consulta rápida sobre as intoxicações por ARV, com ampla referência a dados bibliográficos atualizados, para pesquisas posteriores.

CLASSES DE ANTIRRETROVIRAIS

Como foi exposto acima os medicamentos mais utilizados no Brasil para tratamento e profilaxia do HIV são: – Zidovudina, lamivudina, tenofovir, efavirenz, nevirapina, lopinavir e atazanavir.

É apresentado a seguir o manejo clínico das intoxicações com estas drogas. No caso dos Inibidores da Protease (IP) existe um "efeito de classe", ou seja, como todos são de metabolização hepática, geralmente um dos efeitos adversos é hepatite medicamentosa.

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS (ITRN)

Os antirretrovirais inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos têm seu mecanismo de ação baseado na competição com os nucleosídeos naturais que formariam o vírus, impedindo assim a transcrição do RNA viral presente no citoplasma para o DNA celular. Seus principais representantes serão citados a seguir com suas peculiaridades.

Zidovudina (AZT)

A zidovudina corresponde a 3'-azido-2',3'-dideoxitimidina, é um nucleosídeo pirimidínico análogo da timidina inativo em sua forma natural que é ativada após a penetração nas células infectadas ou não pelo vírus HIV . O AZT pode agir sobre as polimerases das células do hospedeiro, gerando uma série de efeitos tóxicos dos quais se destaca a mielotoxicidade.

Essa droga é bem absorvida por via oral, mas pode ser administrada por via intravenosa, principalmente durante o trabalho de parto, ou pela via retal. Atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária. É metabolizada no fígado e sofre interação com diversos medicamentos e apresenta excreção predominantemente renal .

A maioria dos efeitos adversos descritos ocorrem a longo prazo e se referem principalmente a depressão medular. Entretanto, são descritos também cefaleia, tonteira, insônia, náuseas, confusão mental, agitação psicomotora, convulsões e raramente acidose lática associada á hepatomegalia e esteatose potencialmente fatal. Em caso de intoxicação aguda podem ocorrer náuseas ou vômitos, sintomas neurológicos (ataxia, letargia, nistagmo ou convulsões), sinais de comprometimento da medula óssea (anemia, leucopenia ou trombocitopenia), acidose lática ou aumento das enzimas hepáticas.

Em crianças recebendo profilaxia pós-parto, erro da dose pode ocasionar neutropenia e levar a quadros sépticos graves ou óbito.

Estavudina

A estavudina é um nucleosídeo pirimidínico análogo da timidina e apresenta mecanismo de ação semelhante a zidovudina. Seu uso vem sendo desencorajado e em breve não será mais disponibilizado no arsenal terapêutico do Ministério da Saúde (MS). Apresenta boa absorção quando administrada por via oral, não sofre interação com alimentos e sua meia vida intracelular é de três horas. É menos mielotóxica que o AZT, entretanto, é neurotóxica causando, frequentemente, neuropatia periférica. Tem ação mitocondrial e pode causar acidose lática e esteatose hepática. Atravessa barreira placentária e atinge níveis terapêuticos no sistema nervoso central. O principal mecanismo de excreção é por via renal e deve-se atentar para reajuste de dose em caso de alteração da função renal.

A neuropatia periférica é o efeito adverso mais comumente associado ao d4T e tem efeito tempo-dose dependente, geralmente é reversível com a interrupção da medicação. Outros efeitos importantes são a acidose lática e esteatose hepática. Deve-se interromper o uso da droga em caso de aumento das aminotransferases ou do ácido lático.

Não há relato de intoxicação aguda em pacientes tratados com dosagens 12 a 14 vezes maior que a dose diária recomendada.

Lamivudina (3TC)

A Lamivudina é um análogo da citosina e tem ação contra os vírus HIV -1 e -2 e contra o vírus da hepatite B (HBV). Tem boa absorção oral e apresenta meia vida plasmática de duas horas e meia e meia vida intracelular de aproximadamente 15 horas como metabólico ativo. Eliminada principalmente por via renal.

Principais efeitos adversos a longo prazo são cefaleia, náuseas diarreia, dor abdominal e insônia. Pode acarretar pancreatite, principalmente em crianças. Tem menor efeito mitocondrial dentre os ITRN e raramente está relacionada à acidose lática.

Não existem relatos de sinais ou sintomas em adultos que ingeriram até 6 gramas de lamivudina e mesmo os testes hematológicos nestes pacientes permaneceram inalterados.

Didanosina (ddI)

A didanosina é um nucleosídeo purínico análogo da citosina. Apresenta absorção boa por via oral porém sua biodisponibilidade diminui muito se ingerida com alimentos. Sua meia vida intracelular pode chegar a 24 horas possibilitando tomada única diária. Tem pequena penetração no sistema nervoso central, é metabolizada parcialmente no fígado e excretada principalmente por via renal.

A toxicidade mais grave relacionada a esta droga é a pancreatite, que tende a ocorrer mais tardiamente e pode ser branda ou até mesmo fa-

tal. Apresenta toxicidade mitocondrial podendo causar acidose lática, lipoatrofia, esteatose hepática e neuropatia periférica. Pode ocorrer diarreia, hiperuricemia e aumento das transaminases.

Abacavir (ABC)

O abacavir é um nucleosídeo purínico análogo da guanosina. É bem absorvido por via oral e não apresenta interação com alimentos.

Apresenta toxicidade mitocondrial podendo causar acidose lática e esteatose hepática. Raramente está associado á neuropatia periférica, miopatias e pancreatite. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos, mal-estar e fadiga. Pode provocar reação de hipersensibilidade potencialmente grave (rash cutâneo, febre, sintomas gastrintestinais, mialgia, cefaleia e sintomas respiratórios mimetizando uma síndrome gripal).

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO (ITRNN)

Agem de modo direto e não-competitivo, interagindo com a transcriptase reversa (TR) e causando sua inativação. Por serem de posologia mais simples, são preferenciais na terapia inicial.

Efavirenz (EFV)

Apresenta meia vida longa, de aproximadamente 40 a 55 horas, o que permite administração uma vez ao dia.Nos adultos, a dose é de 600 mg/dia. Nas crianças é recomendável o uso a partir de três anos de idade, com doses variando conforme o peso. Administrar preferencialmente à noite.

Apresenta metabolização hepática, principalmente pelas isoenzimas do citocromo P450, podendo interagir com inúmeras drogas. Não deve ser co-administrado com astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida ou alcaloides de ergot pelo risco de eventos adversos graves.

Atravessa a barreira hematoencefálica atingindo elevadas concentrações no sistema nervoso central (SNC). É capaz de causar sintomas neuropsiquiátricos em 50% ou mais dos pacientes que iniciam tratamento com essa droga.

Os sintomas mais comuns são tonteiras, alucinações, pesadelos, distúrbios do sono e do humor e dificuldades de concentração, em geral, de intensidade leve a moderada. Costumam aparecer já na primeira dose, mas tendem a melhorar após o fim do primeiro mês de tratamento. Alguns estudos mostraram que os sintomas podem persistir por dois anos após o início da terapia. Menos de 2% desses pacientes podem apresentar depressão grave, distúrbios do comportamento, incluindo tentativas de suicídio, predominando naqueles com doença mental prévia ou uso abusivo de substâncias, tais como álcool ou drogas ilícitas.

Outras alterações menos frequentes são: aparecimento de exantema macupapular, geralmente a partir da segunda semana, com melhora espontânea na maioria dos casos. Farmacodermia grave é rara, acometendo menos de 1% dos pacientes. Pode haver elevação das transaminases.

Existem poucos relatos de intoxicação aguda, a maioria relacionados à ingestão excessiva ou redução do metabolismo da droga. Os sinais e sintomas mais encontrados foram agitação psicomotora, sintomas de mania, irritabilidade, desinibição, agressividade e psicose.

Diante de um paciente com esses sintomas, deve-se sempre afastar intoxicação por outras drogas psicoativas e se o paciente for portador do HIV, deve-se pensar em infecções oportunistas acometendo o SNC.

Nas alucinações, psicoses, agitação psicomotora resultantes do uso de efavirenz contraindica-se o uso de midazolam (reações adversas graves) e o de terfenadina no caso de exantemas e reações de hipersensibilidade. Antes de indicação de antipsicóticos e sedativos, afastar causas neurológicas inerentes à doença de base do paciente

Está indicado a suspensão imediata do medicamento e, se necessário, o uso de drogas antipsicóticas.

Nevirapina (NVP)

A nevirapina é uma opção ao EFV em algumas situações, como em mulheres que desejam engravidar ou durante a gestação. Não deve ser coadministrada com rifampicina ou cetoconazol.

Pode apresentar interações medicamentosas com rifabutina, contraceptivos orais, midazolam, triazolam, anticoagulantes orais, digoxina, fenitoína e teofilina, o que requer estreito monitoramento.

Geralmente é bem tolerada, sendo o exantema o efeito colateral mais comum, podendo acometer aproximadamente 25% dos pacientes. O *rash* cutâneo pode variar de leve, manifestando com eritema ou prurido, a grave, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, ocorrendo mais comumente nas quatro primeiras semanas de uso.

Nos casos de exantema leve ou moderado, a dose da nevirapina não deve ser escalonada até que ocorra resolução do quadro cutâneo. Na presença de efeitos adversos graves, a droga deve ser interrompida e não mais utilizada.

Outro efeito adverso frequente é o aumento transitório das transaminases ou elevação isolada da gama GT. Em decorrência desses casos, é necessária a monitorização mensal das enzimas hepáticas nas 12 primeiras semanas. Casos de insuficiência hepática grave e hepatite fulminante já foram relatados. O risco é maior em mulheres com contagem de linfócitos T-CD4+ ≥ 250 cel/mm³ e em homens com linfócitos T-CD4+ ≥ 400 cel/mm³ e seu uso nessas situações deve ser evitado. Coinfecção pelo vírus da hepatite B e/ou C e uso abusivo de álcool também são fatores de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade.

Há poucos relatos de superdosagem publicados. Os efeitos adversos graves mais relatados consistem nas reações de hipersensibilidade que podem se apresentar com hepatite fulminante ou uma síndrome grave composta por *rash* difuso maculopapular, prurido, icterícia, mialgia, mal-estar, febre, náuseas, cefaleia, envolvimento multivisceral, eosinofilia, linfocitose atípica e acometimento hepático. A mortalidade está em torno de 10% e na maioria dos casos está associada à falência hepática. Recomenda-se a suspensão imediata da droga e apesar de não existir consenso quanto ao tratamento, corticosteroides são geralmente indicados.

INIBIDORES DA PROTEASE (IP)

Causam a inibição competitiva da protease viral, levando à geração de partículas virais imaturas. Todos os antirretrovirais desta classe são metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, principalmente pela CYP3A4, e as interações medicamentosas ocorrem como resultado de indução ou inibição desta isoenzima.

Indinavir (IDV)

Licenciado nos EUA em 1996, o indinavir representa uns dos primeiros inibidores da protease, junto com o saquinavir e ritonavir. Após o surgimento dos novos IP, como o lopinavir e atazanavir, drogas com melhores posologias e menores efeitos adversos, o indinavir passou a ser pouco utilizado, e com o uso desencorajado pelo Ministério da Saúde (MS), deverá ser retirado do arsenal terapêutico.

Em neonatos não é recomendável devido ao risco de *kernicterus*.

É rapidamente absorvido após administração oral no estado de jejum. Sua concentração plasmática é reduzida em até 70% quando administrado com alimentos. Quando associado ao ritonavir, não sofre interferência alimentar.

Não deve ser administrado associado com a rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida, derivados do ergot, midazolam ou triazolam. A dose de rifabutina deve ser reduzida a metade quando usada com esta droga ARV. Cetoconazol ou itraconazol aumentam os níveis séricos de IDV.

Os efeitos adversos mais relatados são náusea, dor abdominal, vômitos, cefaleia, astenia e nefrolitíase, que pode acometer em torno de 10% dos pacientes. Pode também causar hiperbilirrubinemia indireta, não sendo recomendado seu uso em gestantes.

Os relatos de superdosagem aguda e crônica com o IDV estão associados a efeitos adversos em mais de 50% dos pacientes. Os efeitos adversos citados encontram-se sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e dor abdominal, nefrolitíase, cólica renal e dor em flancos; em menor número, elevação da creatinina sérica e falência renal.

Nas intoxicações crônicas, os efeitos adversos foram semelhantes às infecções agudas, acrescido de cefaleia, parestesias, rash e hiperbilirrubinemia.

Lopinavir

O lopinavir (LPV) é a droga mais utilizada dentro da classe dos inibidores de protease (IP). A

base farmacológica deste grupo é a ligação reversível à protease do HIV – enzima essencial para a clivagem proteica e subsequente ativação de outras enzimas responsáveis pela infectividade viral.

Sua apresentação é sempre conjugada ao ritonavir, que também é um IP, nas seguintes formulações: comprimidos de 200/50 mg de lopinavir/ritonavir (LPV/r); solução oral com 80/20 mg por mL de lopinavir/ritonavir (LPV/r).

Após a ingestão do LPV/r, espera-se um pico sérico após aproximadamente 4 horas. Uma vez na corrente sanguínea, 98-99% deste medicamento liga-se a proteínas plasmáticas e tem meia vida de 4,4 a 6 horas. Seu metabolismo é essencialmente dependente do citocromo P450 hepático, especificamente a isozima CYP3A. O ritonavir é um potente inibidor desta isozima, o que inibe o metabolismo do lopinavir e garante maior nível sérico. Assim, espera-se não só maior potência medicamentosa e posologia mais fácil, como também aumento da toxicidade associada a esses medicamentos. A eliminação do LPV/r é feita por vias urinária e fecal, em torno de 15% e 85% respectivamente. Espera-se que a eliminação do lopinavir não seja linear, uma vez que esta depende do metabolismo do ritonavir.

A toxicidade do LPV/r geralmente é a extensão dos efeitos colaterais. Há raros casos descritos na literatura referentes especificamente à intoxicação aguda. Em 2007, foi descrito na Austrália um caso de ingestão de 270 comprimidos de LPV/r e raticida cumarínico. O paciente tinha 47 anos e apresentou quadro clínico leve, sendo necessário apenas tratamento sintomático. Não foram relatadas complicações e todos os sintomas se resolveram após vigésimo dia de tratamento.

A maioria dos efeitos colaterais do LPV/r são gastrointestinais, como náuseas, vômitos, dor abdominal e principalmente diarreia. São também muito conhecidos os efeitos metabólicos, como dislipidemia (principalmente triglicérides) e hiperglicemia. Pancreatite pode ocorrer por hipertrigliceridemia. Outros efeitos menos comuns envolvem hepatotoxicidade, rash e cefaleia. Há raros relatos de caso de arritmias cardíacas (síndrome Brady-Taqui, BAV 2° grau Mobitz tipo 1 e BAVT), que acredita-se estarem relacionadas com o uso do LPV/r. Elas ocorreram em uso de dose terapêutica do medicamento.

Além dos quadros descritos acima, conhece-se a interação do LPV/r com outras drogas devido à supressão do sistema microssomal hepático CYP3A. Desta forma, o uso de LPV/r pode levar a aumento do nível sérico destas substâncias, potencializando sua toxicidade e levando a quadros clínicos graves (Quadro 34.1).

Além destes quadros graves, conhece-se também a interação de LPV/r com outras drogas. Ele aumenta o nível sérico de algumas drogas, podendo levar a:

- hepatotoxicidade em coadministração com imidazólicos (cetoconazol, itraconazol); se usada solução oral de LPV/r, pode haver efeito dissulfiram "like" devido à presença de etanol na solução;
- efeitos cardiovasculares na associação com sildenafil (hipotensão, síncope, alterações visuais e priapismo);
- distúrbios da condução elétrica cardíaca na interação com antiarrítmicos (amiodarona, bepridil, lidocaína sistêmica, quinidina).

Quadro 34.1 Drogas que não devem ser usadas com LPV/r

Drogas	Comentários
Antihistamínicos (astemizol, terfenadina)	Reações gravíssimas, como arritmias cardíacas
Derivados do ergot	Reações gravíssimas, como vasoespasmo periférico e isquemia periférica e de outros tecidos
Cisaprida (procinético gastrointestinal)	Reações gravíssimas, como arritmias cardíacas
Hipolipemiantes, estatinas (lovastatina, sinvastatina)	Potencialização do risco de miopatia e rabdomiólise
Neuroléptico (pimozida)	Reações gravíssimas, como arritmias cardíacas
Sedativos/hipnóticos (midazolam, triazolam)	Reações gravíssimas, como sedação prolongada e depressão respiratória

Uso em crianças: Em bebês prematuros, foram evidenciadas graves intercorrências com o uso de LPV/r solução oral. Em sua composição, encontra-se presença de álcool e propileno glicol – substâncias com eliminação reduzida em prematuros. Isso poderia levar a alterações cardíacas (bloqueio atrioventricular completo, bradicardia, cardiomiopatia), renais (acidose lática; insuficiência renal aguda), depressão do sistema nervoso central (hipotonia, coma, convulsões), complicações respiratórias (insuficiência respiratória, broncoespasmo, hemorragia pulmonar, dispneia), complicações gastrointestinais (vômitos, distensão abdominal, colite ulcerativa). Os efeitos colaterais foram notados principalmente na primeira semana de uso. Ainda não foi estabelecida a dose segura para crianças com menos de 14 dias de vida (prematuras ou nascidas a termo).

No entanto, a partir de 6 meses de vida, o perfil de efeitos colaterais do LPV/r foi semelhante ao de adultos.

O tratamento da intoxicação por LPV/r é principalmente suportivo, e acarretam em pouca gravidade. Não há antídoto específico.

- monitorização clínica: garantir via aérea pérvia, controle hemodinâmico, monitorização ECG e avaliação de status neurológico;
- lavagem gástrica não está indicada, uma vez que a superdosagem não traz riscos à vida;
- administração de carvão ativado (CA) pode ser realizada para evitar absorção de droga residual no trato gastrointestinal;
- quase 100% do LPV/r tem ligação com proteínas plasmáticas; assim, a hemodiálise não tem benefício significativo.

Saquinavir

É um antirretroviral de uso limitado nos dias atuais. Deve ser usado sempre em associação com ritonavir e inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa e ao ritonavir,com os quais tem efeito sinérgico. Sua atual formulação é como cápsula gelatinosa e apresenta melhor biodisponibilidade em relação à formulação prévia.

O saquinavir sofre metabolismo hepático pelo sistema P450 e tem como principal via de eliminação a biliar (cerca de 88% é eliminado nas fezes). Não há necessidade de correção da dose em caso de insuficiência renal uma vez que apenas cerca de 1% da droga sofre eliminação renal, entretanto deve-se ter cuidado com seu uso em pacientes hepatopatas.

Devido ao seu metabolismo hepático sofre interação com as medicações que também são metabolizadas pelo citocromo p450, especialmente pela CYP3A4 como a rifampicina, a cisaprida, o midazolam, derivados da ergotamina e outros. Sua coadministração com efavirenz deve ser evitada, pois este diminuiu sua biodisponibilidade sérica em até 60%.

Os efeitos colaterais gastrointestinais são os mais comumente associados a esta droga, como diarreia, vômitos, dor abdominal, flatulências e dispepsia. O saquinavir está ainda relacionado a diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia. Laboratorialmente são comuns alterações das transaminases, lipidograma e creatinofosfoquinase (CPK). Não é recomendado seu uso no primeiro semestre gestacional.

Formulações: Invirase® (cápsulas duras) 200 mg e Fortavase® (cápsulas moles) 200 mg. A apresentação de cápsulas moles deve ser armazenada na geladeira, entre 2° e 8°C, e depois de aberta pode ser guardada na geladeira por até 3 meses.

Ritonavir

Em baixas doses (100 a 200 mg/dia), é um potente inibidor da isoenzima CYP3A4; por isso é utilizado como um coadjuvante farmacológico dos outros IP, exceto para o nelfinavir. A associação de IP com ritonavir (IP/r) proporciona níveis séricos mais elevados, estáveis e duradouros do IP, aumentando sua potência de inibição viral e reduzindo a ocorrência de mutações de resistência.

Devido ao seu metabolismo, interage com inúmeros medicamentos. Claritromicina e fluconazol elevam a concentração sérica do ritonavir. A rifampicina, entretanto, diminui sua concentração. O ritonavir diminui a meia vida dos contraceptivos orais, codeína, morfina, cetoprofeno, metoclopramida, lorazepam e eleva o nível sérico de inúmeras drogas podendo causar eventos adversos graves. Por isso, está contraindicado seu uso com amiodarona, quinidina, cisaprida, voriconazol, derivados do ergot, midazolam e alprazolam.

Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, dor abdominal e anorexia. Outros efeitos colaterais menos frequentes são fraqueza, parestesias periféricas e alterações do paladar.

Existem poucos relatos de superdosagem. Insuficiência renal com eosinofilia já foi descrito.

Não há antídoto específico. O tratamento consiste de medidas gerais de suporte, monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Estão indicados lavagem gástrica e administração de carvão ativado.

Há relatos de intoxicação com drogas ilícitas, principalmente ecstasy e ácido gama-hidroxibutírico (GHB), em usuários de ritonavir. Ele inibe as isoenzimas CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19, responsáveis pela metabolização dessas drogas, provocando elevação dos níveis séricos, intensificação dos efeitos e podendo ocasionar morte.

Atazanavir

É apresentado em cápsulas individualizadas de 200 mg ou 300 mg, mas a administração concomitante com ritonavir garante maior nível sérico da droga.

Após a ingestão do ATV, espera-se um pico sérico (Cmáx) em aproximadamente duas horas. Uma vez na corrente sanguínea, mais de 80% deste medicamento liga-se a proteínas plasmáticas e tem meia vida aproximada de sete horas. De forma similar ao LPV/r, o metabolismo do ATV depende do citocromo P450 hepático, (CYP3A). O uso associado ao ritonavir promove maior nível sérico e potência do ATV, mas também aumenta a sua toxicidade. A sua eliminação é feita por vias urinária e fecal, em torno de 13 e 79% respectivamente.

Há pouca experiência com superdosagem de ATV. Já se testou, em indivíduos saudáveis, ingestão voluntária de 1200 mg do medicamento, sem observação de qualquer sintoma. Um único relato de ingestão 29,2 g de ATV em paciente portador de HIV sugeriu haver associação entre a superdosagem e o desenvolvimento de bloqueio bifascicular assintomático e aumento do intervalo PR; estes eventos se resolveram espontaneamente.

Exposição a doses terapêuticas de ATV está associada à icterícia por hiperbilirrubinemia indireta (sem disfunção hepática associada), elevação de transaminases, exantema cutâneo, alterações no intervalo PR, nefrolitíase devido a cristais de ATV, hiperglicemia e diabetes mellitus, intolerância do trato gastrointestinal, mialgia, colelitíase, cefaleia, insônia, tonteira, sintomas neurológicos periféricos.

Assim como descrito sobre o LPV/r, deve-se evitar o uso do ATV associado a medicamentos que também são metabolizados pela isozima CYP3A pelo risco de efeitos colaterais graves.

O tratamento da intoxicação pelo ATV é principalmente suportivo, e acarreta em pouca gravidade. Não há antídoto específico. Recomenda-se:

- monitorização clínica: garantir via aérea pérvia, controle hemodinâmico, monitorização ECG e avaliação de status neurológico;
- lavagem gástrica ou indução de vômitos, se em tempo hábil e observando proteção de vias aéreas;
- administração de carvão ativado pode ser realizada para evitar absorção de droga residual no trato gastrointestinal;
- quase 100% do ATV têm metabolismo hepático e ligação com proteínas plasmáticas; assim, a hemodiálise não tem benefício significativo.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares serão úteis para acompanhamento das complicações ocasionadas pela intoxicação. Dosagens séricas das drogas de TARV raramente estão disponíveis e não ditam a conduta, que deve basear-se no quadro clínico do paciente. Os efeitos adversos/tóxicos são semelhantes em cada grupo ou classe, com as devidas exceções. Reações individuais, comorbidades, associações com outros medicamentos, diagnóstico precoce e abordagem adequada alteram a evolução e o prognóstico do evento e os exames laboratoriais e de imagem serão instituídos de acordo com cada caso. Pacientes com possível intoxicação por antirretrovirais devem ter todos os sistemas monitorizados. De acordo com as substâncias ingeridas (ver descrição em Classes de TARV) e o estadiamento clínico do paciente, é aconselhável realização de ECG, função hematológica, renal, hepática, pancreática, pulmonar, avaliação de íons, equilíbrio ácido-básico, pesquisa de processos infecciosos associados, lesões neurológicas, abuso de drogas ilícitas.

TRATAMENTO DE INTOXICAÇÕES POR ANTIRRETROVIRAIS

CONDUTAS BÁSICAS APÓS SUSPEITA DE INTOXICAÇÃO

Avaliar quadro respiratório, cardiovascular, neurológico do paciente e intervir onde se fizer necessário. Deve-se estar atento às complicações próprias de cada medicamento e as possíveis interações medicamentosas, para evitar maiores danos ao organismo do paciente.

Corrigir distorções hidroeletrolíticas e ácido-básicas, (detalhes no tópico a seguir).

No caso de agitação intensa, que ameace a segurança do paciente ou de terceiros, na intubação orotraqueal ou nas convulsões observar sedação criteriosa, com substâncias de meia vida reduzida e evitar uso de Midazolam para intoxicações por Efavirenz e Lopinavir.

Em quadros dermatológicos, alguns medicamentos da TARV associados a antialérgicos como terfenadina, podem causar arritmias cardíacas.

A superdosagem oral de ARV pode ser minimizada com a descontaminação gastrointestinal adequada. Uma avaliação criteriosa do quadro neurológico deve preceder e orientar os procedimentos de descontaminação e uso de carvão ativado.

Avaliar risco/benefício de indução de vômitos em pacientes sem rebaixamento do nível de consciência, se possível, nos primeiros 30 minutos após a ingestão, mesmo no atendimento pré-hospitalar, ou realizar lavagem gástrica (LG), à admissão hospitalar, se em tempo hábil.

Em caso de comprometimento neurológico com impossibilidade de proteger vias aéreas, deve-se proceder a intubação orotraqueal do paciente, antes da lavagem gástrica ou administração de CA (ver mais detalhes sobre LG e CA – indicações e contraindicações, complicações, dosagens – em capítulo específico de atendimento inicial ao paciente intoxicado).

O CA pode reduzir a absorção da substância não resgatada na fase de descontaminação e está indicado se o atendimento ocorreu, preferencialmente até 60 minutos após a exposição, geralmente em dose única.

ABORDAGEM ESPECÍFICA DE PACIENTES GRAVES

O principal objetivo do tratamento é o suporte à vida, visando manutenção de funções respiratória e cardiovascular. Pacientes com distúrbios hidroeletrolíticos (DHE) devem ser submetidos a rigorosa e criteriosa reposição de fluidos e íons.

A acidose lática pode ser intensa, com séria ameaça à vida, às vezes presente mesmo em doses terapêuticas de medicamentos, como a zidovudina(AZT), estavudina, didanosina e abacavir. Deve-se instituir a infusão de bicarbonato de sódio, apesar da possibilidade de acidose não responsiva a esta terapêutica. A dose é de 1 a 2 mEq/kg, em bolus inicial, em bomba de infusão contínua-BIC, (em 30 minutos) e a seguir, 20 mEq/hora, na BIC ou a critério médico, de acordo com pH urinário verificado a cada 2 horas e gasometria a cada seis horas. Monitorar também, sódio e lactato.

Em pacientes intubados, o aumento da freqüência respiratória pode ser utilizado para melhorar a acidose metabólica. A L-carnitina na dose de 50 mg/kg/dia, infundida em 2 ou mais horas, ou ainda o dicloroacetato (DCA) podem ser alternativas no tratamento da acidose lática severa associada ao uso dos análogos de nucleosídeos. A abordagem inadequada ou tardia desta complicação pode levar a sintomas de confusão mental, hipotensão, coma e colapso circulatório. A hidratação adequada do paciente permite também a eliminação de metabólitos de medicamentos e de resíduos de uma possível rabdomiólise.

Em caso de convulsões, administrar benzodiazepínicos intravenosos. Recomenda-se o uso de 5 a 10 mg de Diazepam a cada 10 a 15 minutos, se necessário, para o adulto. Em crianças, a dose é de 0,2 a 0,5 mg/kg, até de 5 em 5 minutos. O lorazepam é utilizado na dose de 2 a 4 mg em adultos e 0.05 a 0.1 mg/kg em crianças. Se houver manutenção das crises após 30 mg de diazepam em adultos, ou 10 mg em crianças maiores de 5 anos, considerar associação de fenobarbital.

A supressão da medula óssea, bastante comum com o uso do AZT, pode exigir transfusões de urgência e medidas de proteção para granulocitopenia.

Os pacientes que desenvolvem acidose lática, geralmente também apresentam disfunção

hepática grave, com esteatose e deficiência de substâncias como a riboflavina, vitamina K1 e outros fatores da coagulação, estando sujeitos a sangramentos. A correção da riboflavina(50 mg), ou vitamina K1 e outros elementos identificados pode melhorar o prognóstico do paciente.

Alguns medicamentos antirretrovirais são parcialmente dialisáveis, como o tenofovir, havendo indicação deste procedimento nos casos graves, com ameaça iminente à vida. No superdosagem do AZT, a hemodiálise altera pouco a eliminação da substância original, mas pode aumentar a excreção de seu metabólito ativo e tóxico, a GZDV (3'-azido-3'--deoxi-5'OB-D-glicopiranuronosilthiamidina).

Algumas terapias experimentais estão em andamento e carecem de mais estudos, como o uso da timidina ou da vitamina B12 para reduzir a toxicidade hematológica do AZT. Também existem trabalhos relatando o efeito hepatoprotetor e reparador hepático da silimarina.

Nas alucinações, psicoses, agitação psicomotora, resultantes do uso de efavirenz, contraindica-se o uso de midazolam; mesma orientação é válida para a terfenadina, no caso de exantemas e de reações de hipersensibilidade (risco de arritmias cardíacas).

A indicação de antipsicóticos e sedativos, deve ser precedida de estudo para afastar causas neurológicas inerentes à doença de base do paciente.

O abacavir, o atazanavir e a nevirapina também podem causar quadros dermatológicos, moderados a graves, necessitando uso de antihistamínicos, ou até mesmo de corticoides (como na síndrome de Stevens-Johnson, após nevirapina).

Na terapia com inibidores da protease (IP), a monitorização cardíaca e observação rigorosa possibilitam detectar, precocemente, arritmias cardíacas, alterações de intervalo PR, isquemia miocárdica.

Ainda é descrito, nas intoxicações por IP, a possibilidade de abdome agudo, tendo como possíveis causas pancreatite, nefrolitíase, colelitíase ou dirtúrbios gastrointestinais. Deve-se atentar também para sinais e/ou sintomas de neuropatia periférica.

Geralmente, as alterações clínico-laboratoriais das intoxicações por antirretrovirais são auto-limitadas e o prognóstico é favorável, mas casos graves de acidose lática e neutropenia podem evoluir para óbito.

REFERÊNCIAS

1. Arendt G, Nocker D, Von Giensen H, Nolting T. Neuropsychiatric side effects of efavirenz therapy. Expert Opin Drug Saf. 2007; 6: 147-54.
2. Blanch J, Corbella B, Garcia F, Parellada E, Gatell JM. Maniac Syndrome Associated with Efavirenz Overdose. Clinical Infectious Diseases. 2001; 33 (2): 270-271.
3. Boscacci RT, Buclin T, Furrer H, Fux CA. A case of voluntary intoxication with efavirenz and lamivudine. AIDS. 2006; 20 (9): 1352-54.
4. Bourezane Y, Salard D, Hoen B, Vandel S, Drobacheff C, ´ Laurent R. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Syndrome Associated with Nevirapine Therapy. Clinical Infectious Diseases 1998; 27:1321–2.
5. Brasil. Ministério da Saúde . Departamento Nacional de DST-Aids e Hepatites Virais, Brasília.Boletim Epidemiológico AIDS 2010 – Ano VII – julho a dezembro de 2009/janeiro a junho de 2010.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.. Recomendações para terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV, 2008 Brasília. 2010 Ministério da Saúde. Tratamento e Prevenção, Suplemento III, Brasília.
7. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, et al. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. Clinical Toxicology, 2011; 49: 910–941.
8. Buyse S, Vibert E, Sebagh M *et al.* Liver transplantation for fulminant hepatitis related to nevirapine therapy. Liver Transpl 2006; 12: 1880–82.
9. Chiappini E, Galli L, Gabiano C, Gattinara GC, Martino A, Scolfaro C, Martino M. Preventable overdose during postnatal prophylaxis in healthy chilrem Born to HIV-1 positive mothers. AIDS 2008, Vol 22: N2: 316-317.
10. Chocarro Martinez A, Gonzalez Lopez A, Chimeno Vinas M, Villafane C. Overdose of zidovudine. Revista Clin Esp 1996; 196:60-61.
11. De la Garza CL, Paoletti-Duarte S, Garcia-Martin C, Gutierrez-Casares JR. Efavirenz-induced psychosis. AIDS 2001; 15:1911–12.
12. Gorman SE, Dela Cruz F, Paloucek F. Ketoconazole and zidovudine overdose. Am J Em Med 1995: 13:115-116.

BIBLIOTECA CAMPUS

13. Hasse B, Gunthard HF, Bleiber G, Krause M. Efavirenz intoxication due to slow hepatic metabolism. Clin Infect Dis 2005; 40: e22–e23.

14. http://www.micromedex.com.br . Acessado em 5 de abril de 2011

15. Jao J, Sturdevant M, del Rio Mantin J, Schiano T, Fiel MI, Huprikar S. Nevirapine-Induced Stevens Johnson-Syndrome and Fulminant Hepatic Failure Requiring Liver Transplantation. American Journal of Transplantation 2010; 10: 1722–25.

16. Maignen F, Meglio S, Bidault I, Castot A. Acute toxicity of zidovudine. Analysis of the literature and number of cases at the Paris Poison Control Center. Therapie 1993: 48:129-131.

17. Martins SM, Brandão RA, Scalabrini A, Velasco, IT. Emergências Clínicas – abordagem prática. 6.ed. 2011 Ampli. E rev. – Barueri, Manole, São Paulo.

18. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Pediatria. 3ª. ed. 2007, Brasília.

19. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, González-García M, Moltó J, Negredo E, *et al.* Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. AIDS Reviews 2009; 11 (2): 103-9.

20. Nelson L, Goldfrank L R, *et al.* Goldfrank's Toxicologic Emergencis, Antimicrobials Specific to the Treatment of Human Immunodeficiency Virus and Related Infections, 9.ed. 2011; 56: 826-829, McGraw-Hill, New York

21. Patel SM, Johnson S, Belknap SM, Chan J, Sha BE, Bennett C. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 35: 120–25.

22. PoulsenHD, LublinHK. Efavirenz-induced psychosis leading to involuntary detention. AIDS 2003; 17:451–453.

23. Prakash M, Poreddy V, Tiyyagura L, Bonacini M. Jaundice and hepatocellular damage associated with nevirapine therapy. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1571–74.

24. Salter E., Patel AS. Neuropsychiatric sequelae in an efavirenz treated patient with hepatitis B. BMJ Case Reports 2009, doi: 10.1136/brc.07.2009.2061.

25. Sha BE, Proia LA, Kessler HA. Adverse effects associated with use of nevirapine in HIV postexposure prophylaxis for 2 health care workers. JAMA 2000; 284: 2772–73.

26. Shaer AJ, Rastegar A. Lactic acidosis in the setting of antiretroviral therapy for the acquired immunodeficincy syndrome. A case report and review os the literature. Am J Nephrol 2000; Jul-Aug; 20(4):332-8.

27. Tavares, Walter. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico 2.ed. 2009 rev.e atual. Editora Atheneu, São Paulo.

28. Valentine C, Williams O, Davis A, Hind CR, Saltissi S, Arya OP, *et al.* Case study os zidovudine overdose. AIDS 1993: 7:436-437

II

L

ra
nl
"n
ca
pi
es
va
sp
tes
de
tra
de
e 3
po
nh
de
são
sas

terc
tur
con
Ess
são

Aci

Acidentes por Lepidópteros 35

Marlene Zannin
Roberto Henrique Pinto Moraes

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

LEPIDÓPTEROS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA

Mais de 150.000 espécies de lepidópteros foram descritas até os dias atuais. São insetos conhecidos na fase alada pelos nomes populares de "mariposas" e "borboletas" e têm como principal característica as asas recobertas por escamas (*lepis, idos* = escama; *pteron* = asa). Quase todas as espécies de mariposas e borboletas são inofensivas para o homem; espécies do gênero *Hylesia* spp. constituem exceção, por causarem dermatites. Microscópicas cerdas do abdome das fêmeas de *Hylesia* spp. desprendem-se das mariposas, entrando em contato com a pele humana, causando dermatites papulopruriginosas (Figuras 35.1, 35.2 e 35.3). Também são descritos acidentes causados por larvas de mariposas do gênero *Premoris*, conhecidos como pararamose. No entanto, os acidentes por lepidópteros de importância médica são decorrentes do contato com larvas de mariposas do gênero *Lonomia*.

Os principais agravos causados por lepidópteros em humanos são desencadeados por estruturas do tegumento das larvas (lagartas) e são conhecidos como "queimaduras de taturanas". Esses contatos recebem o nome de erucismo e são basicamente dermatológicos. Espécies do gênero *Lonomia* são particularmente importantes porque, além de causarem erucismo, podem provocar distúrbios hemorrágicos que variam de brandos a gravíssimos, podendo levar o acidentado à morte. Aspectos mais detalhados do envenenamento por lonomias serão comentados na sequência deste capítulo.

Há, ainda, lagartas que, mesmo que apresentem estruturas puntiformes, não desenvolvem sistemas de produção de toxinas, tampouco têm a capacidade de perfurar a pele humana. Entre as várias famílias da ordem Lepidoptera, poucas possuem representantes com capacidade de causar mal à saúde.

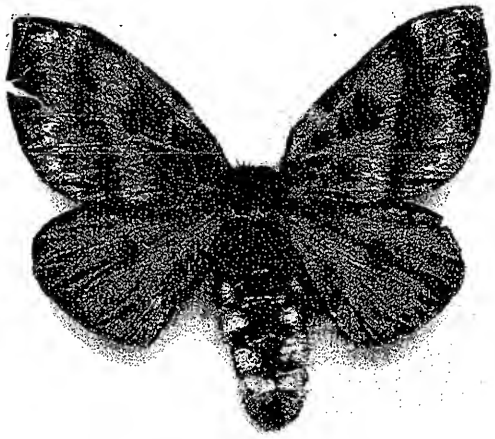


Figura 35.1 *Hylesia sp.*

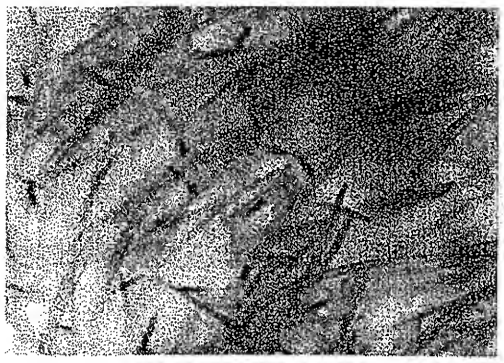


Figura 35.2 Cerdas de *Hylesia sp.*

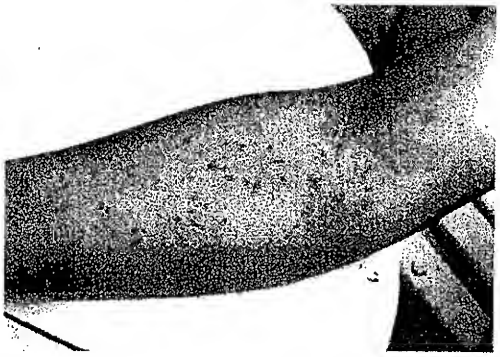


Figura 35.3 Dermatite por *Hylesia sp.*

CLASSIFICAÇÃO DOS LEPIDÓPTEROS VENENOSOS

Gêneros e espécies de duas famílias que têm importância médica na região neotropical:

Ordem Lepidóptera

- Família: *Megalopygidae*

Principais gêneros e espécies: *Megalopyge lanata, Megalopyge albicolis* e *Podalia* sp (Figuras 35.4, 35.5 e 35.6).

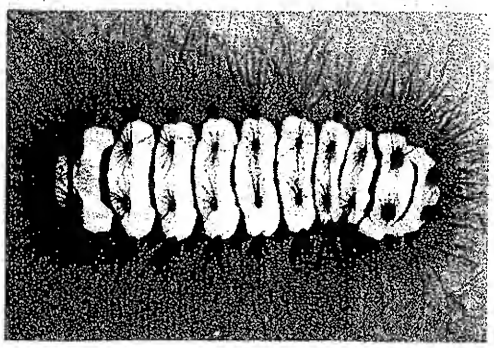


Figura 35.4 *Megalopyge lanata.*

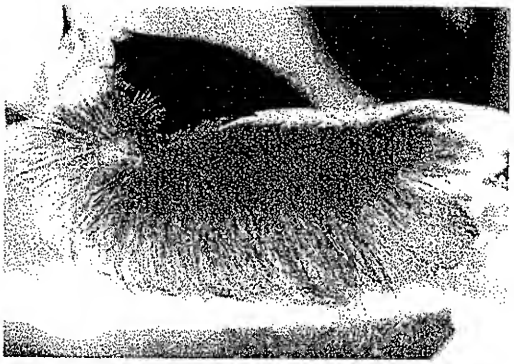


Figura 35.5 *M. albicolis.*

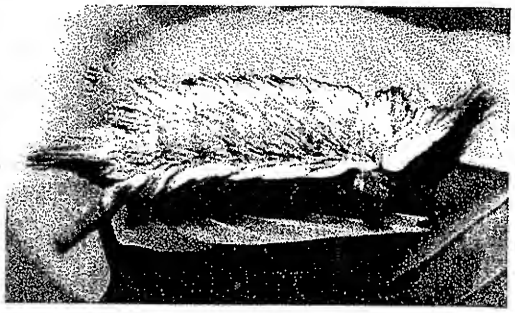


Figura 35.6 *Podalia sp.*

Ordem Lepidóptera

- Família: *Saturniidae*

Subfamília: Hemileucinae

Principais gêneros e espécies: *Automeris* sp; *Dirphia* sp; *Hylesia* sp e *Lonomia* (*L. obliqua* e *L. achelous*) (Figuras 35.7, 35.8, 35.9, 35.10 e 35.11).

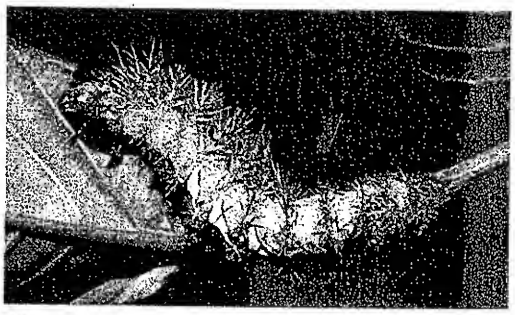


Figura 35.7 *Automeris naranja.*

Lagartas de outras famílias podem também causar erucismo, porém o número de acidentes é baixo e de pouca gravidade. São espécies da família Limacodidae, gênero *Sibine* sp. (lagarta lesma) (Figura 35.12).

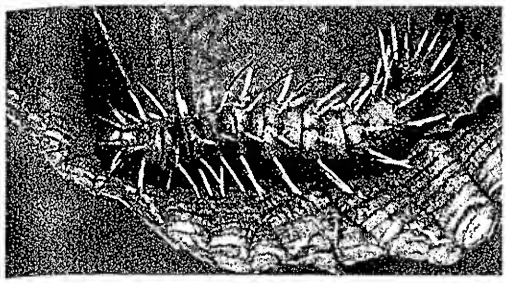


Figura 35.8 *Dirphia sp.*

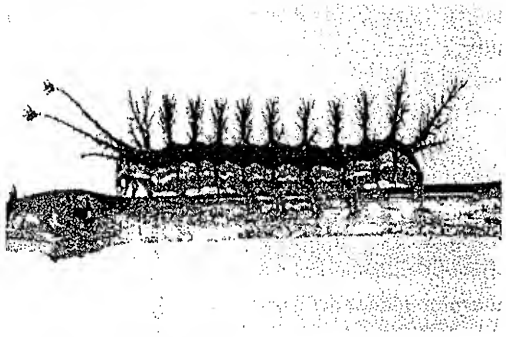


Figura 35.9 *Hylesia sp.*

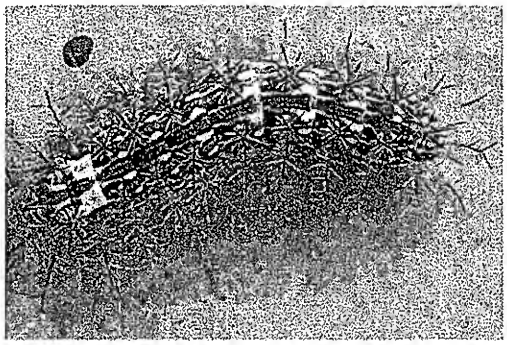


Figura 35.10 *Lonomia obliqua.*

Figura 35.11 *Lonomia achelous.*

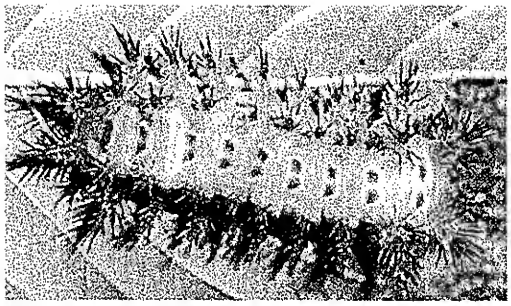


Figura 35.12 *Sibine sp.*

Alguns *arctiidae* têm cerdas que se desprendem facilmente do tegumento, causando irritações na pele por contato mecânico. Nessa família, exemplares de *Premolis semirufa* (pararama) (Figura 35.13) são responsáveis por uma moléstia de nome pararamose. Bastante conhecida entre seringueiros do norte do Brasil, a pararamose teve seu auge na época em que o cultivo da planta (*Hevea brasiliensis*) e a exploração do látex tinham alto valor comercial. As lagartas alimentam-se das folhas de *H. brasiliensis* e os seringueiros, na lida para a extração do látex, tinham constantes contatos com as cerdas, que atingiam principalmente os dedos das mãos, causando problemas reumatológicos deformantes, tornando o indivíduo inapto para o trabalho. Atualmente são raros os casos de pararamose.

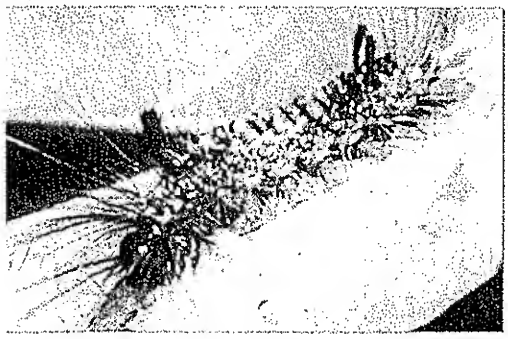


Figura 35.13 *Premolis semirufa.*

Lagartas inofensivas por não possuírem estruturas de inoculação de veneno, estão representadas por espécies da família Sphingidae. Devido ao aspecto grotesco, repugnante ou mesmo assustador – que lhes confere proteção contra seus inimigos naturais –, essas lagartas têm colorido exuberante, dimensão expressiva (10 cm) e desenhos variados (Figura 35.14). Algumas lagartas de mariposas e borboletas, apesar de possuírem cerdas, não pro-

duzem toxinas. Nesse caso, as cerdas são irritantes para pessoas mais sensíveis. O exemplo mais comum é a lagarta de *Phobetrom* sp., conhecida popularmente como lagarta-aranha (Figura 35.15).

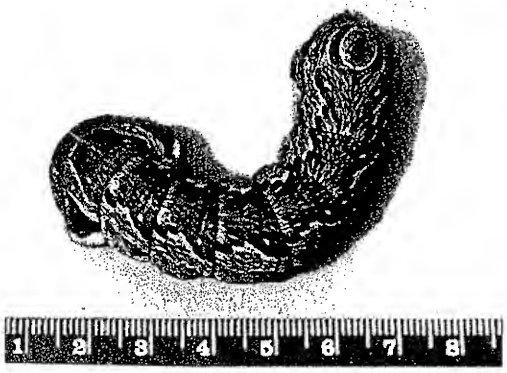


Figura 35.14 Lagarta mimética de *Sphyngidae*.

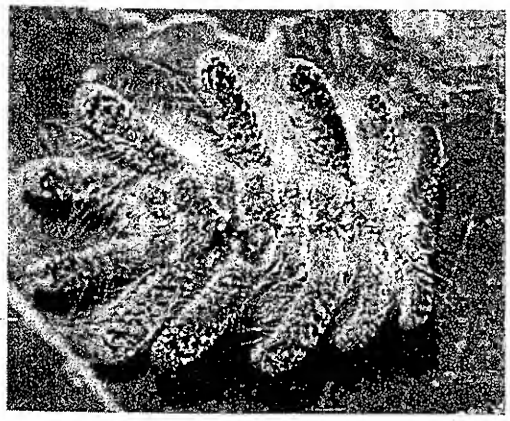


Figura 35.15 *Phobetron sp.*

MORFOLOGIA, BIOLOGIA E HÁBITOS DAS LAGARTAS VENENOSAS

Os acidentes com "taturanas" ocorrem quando as cerdas dorsolaterais perfuram a pele humana. Isso é comum no manuseio de plantas, nos "escorregões" em declives nas matas – ocasião em que, na tentativa de apoio, o acidentado "abraça" o tronco da árvore – ou, ainda, quando apoia as mãos para o descanso. É necessário ocorrer compressão sobre as cerdas, que são as verdadeiras estruturas causadoras dos acidentes. As cerdas originam-se de células tricógenas da epiderme e têm aspecto, inserção e posição diferentes. Nas lagartas venenosas essas estruturas são quitinosas, pontiagudas e possuidoras de glândulas, onde a toxina é produzida (Figura 35.16).

Figura 35.16 Cerda venenosa.

Nos megalopigídeos, as estruturas inoculadoras são compostas de um conjunto de cerdas semelhantes a espinhos, inseridas em verrugas. Cada cerda contém uma única glândula basal, inserida no tegumento. Também originadas da mesma verruga, há outras cerdas maiores, semelhantes a "pelos" (Figura 35.17), que não perfuram a pele e são desprovidas de glândulas. O aspecto característico dessas estruturas faz com que essas lagartas sejam conhecidas por nomes populares, como: taturana-cachorrinho, taturana-gatinho e taturana-de-flanela. Convencionou-se chamar as lagartas de megalopigídeos de "lagartas cabeludas".

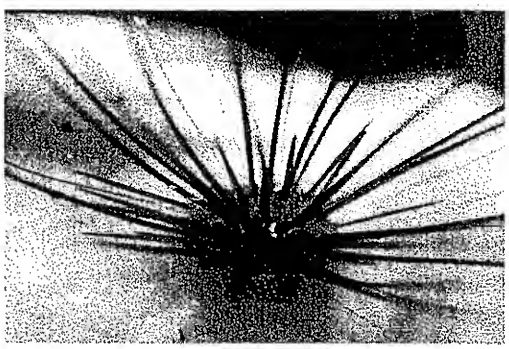


Figura 35.17 Cerda de *Magalopyge*.

Nos saturnídeos as estruturas inoculadoras de veneno são diferentes do grupo anterior. Semelhantes a pequenas "árvores", tais estruturas são compostas de um eixo central com ramificações laterais que recebem o nome de *scolus* (Figura 35.18). Segundo Barth, as glândulas produtoras de toxina estão no ápice de cada espinho. Os *scolli* estão dispostos em todos os segmentos da lagarta, em posição dorsolateral. Para o leitor que desejar se aprofundar na identificação de lagartas, é imprescindível o estudo da quetotaxia (forma e posição das cerdas). Para tal, recomendamos os trabalhos de Sther e Costa. Os lepidópteros desenvolvem-se por holometabolia (desenvolvimento completo), composta pelas fases de: ovo – lagarta (larva) – pupa (crisálida) e imago

(adulto alado macho ou fêmea). Nos venenosos, a fase de lagarta é aquela que oferece perigo. As pequenas taturanas, quando eclodem, já possuem cerdas que vão se modificando em forma e número durante o ciclo biológico.

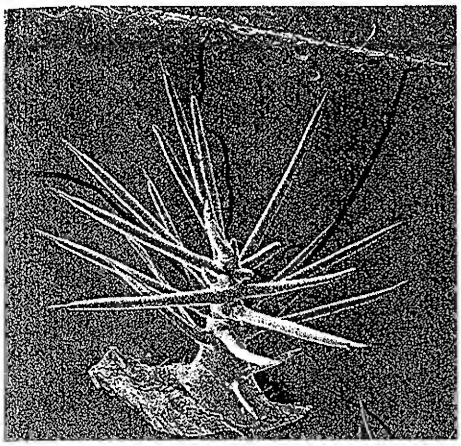


Figura 35.18 *Scolus* (cerda de Saturnídeo).

Lagartas de lepidópteros venenosos são polífagas e habitam tanto áreas rurais como urbanas, podendo ser atualmente consideradas como animais sinantrópicos.

Devido à importância das lonomias na saúde pública, decorrente dos acidentes hemorrágicos que essas lagartas causam, faz-se necessária mais atenção quanto à sua identificação, hábitos e distribuição geográfica.

PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DE *LONOMIA OBLIQUA*

As lagartas de *L. obliqua* eclodem após 18 dias de desenvolvimento embrionário. Seu primeiro alimento são as cascas dos próprios ovos; em seguida, iniciam os repastos das folhas das plantas hospedeiras (que podem ser plantas de matas: cedro, aroeira, etc., como frutíferas comestíveis: abacateiro, ameixeira, etc.), alimentando-se intensamente à noite. Durante o dia "descansam" nos troncos. O período larval é de 85 dias, em que as lagartas trocam de pele (ecdises) por seis vezes. O final do período larval é caracterizado pela dificuldade de locomoção dos exemplares, curvamento do corpo, perda das cerdas e início do crescimento do cremaster (estrutura pontiaguda caudal). Nesse momento o inseto está na fase de pré-pupa. Na fase de pupa não se alimentam; permanecem imóveis na base das árvores cobertas pelo húmus por cerca de 30 dias, transformando-se em mariposas macho ou fêmea. Os alados, após emergirem, "esticam as asas" e estão agora prontos para a cópula, que ocorrerá em poucos dias. As fêmeas fecundadas fazem as posturas de centenas de ovos, reiniciando o ciclo biológico. As mariposas de lonomias são efêmeras; não se alimentam, devido ao aparelho bucal atrofiado, e vivem em média 15 dias.

Os acidentes com lonomias ocorrem com lagartas de 5° e 6° instares. Nesses estágios, as lagartas permanecem, durante o dia, nos troncos das árvores, próximas do solo, ocasião em que há mais chance de contatos com humanos. O soro antilonômico, único fármaco capaz de reverter os efeitos hemorrágicos do veneno de lonomias, é produzido no Instituto Butantã, a partir das cerdas das lagartas de 5° e 6° instares. O reconhecimento das lagartas nesses instares é possível devido às seguintes características: hábito gregário (Figura 35.19); comprimento de aproximadamente 7 cm; tegumento marrom; cerdas verde-musgo e manchas dorsais em semicírculos, destacando-se uma maior branca, próxima da cabeça, semelhante à letra "V" ou "U" ou mesmo semelhante a um "rosto" (Figuras 35.20 e 35.21).

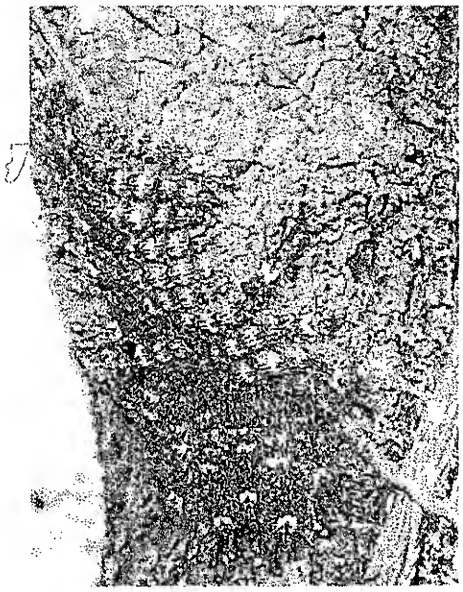


Figura 35.19 *Gregarismo.*

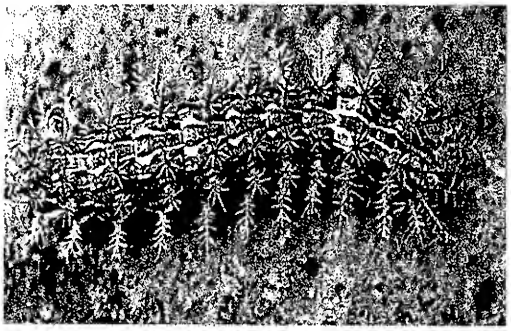


Figura 35.20 *Lonomia obliqua.*

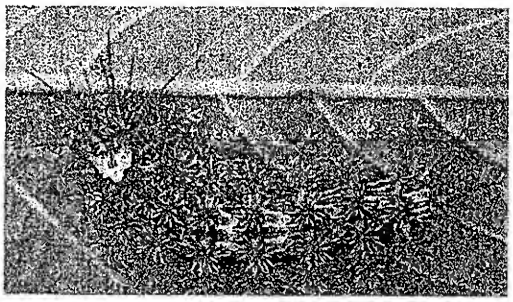


Figura 35.21 *Lonomia sp.*

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE *LONOMIA SP* E OUTRAS LAGARTAS VENENOSAS

Em relação ao gênero *Lonomia*, são conhecidas 11 espécies, com distribuição neotropical. A lista completa das espécies americanas está contida em Lemaire.

No Brasil, a *L. obliqua* pode ser encontrada no Sul e Sudeste, enquanto a *L. achelous* habita a região Norte. Em 1994, registrou-se *L. achelous* também em Minas Gerais. Nesse mesmo ano ocorreram acidentes hemorrágicos por contato com lagartas, em Mato Grosso, Goiás e Maranhão, porém as espécies de lonomia não puderam ser identificadas.

Os gêneros *Automeris*, *Dirphia* e *Hylesia* abrigam várias espécies venenosas e estão presentes também na região neotropical.

Embora megalopigídeos, arctídeos e limacodideos apresentem ocorrência mundial, é na região neotropical sua maior distribuição. No Brasil, são encontrados em todo o território nacional.

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

ACIDENTES POR LONOMIA

Nas últimas décadas do século XX, o aparecimento de pacientes com síndrome hemorrágica após contato com lagartas e, às vezes, seguido de graves hemorragias, exemplificadas por sangramento intracerebral e hematúria com insuficiência renal, mudou o padrão dos envenenamentos humanos, envolvendo o contato com esse gênero de inseto. O acidente provocado pelo contato com lagartas do gênero *Lonomia* é atualmente reconhecido como um agravo de saúde pública, com potencial risco de morte em regiões da América do Sul.

Em 1912, Alvarenga descreveu o primeiro caso de hemorragia grave atribuído ao contato com as lagartas. Naquela época, o médico mineiro descreveu o caso de um agricultor que teve contato com várias lagartas e após 24 horas do acidente começou a expelir saliva sanguinolenta e hematúria macroscópica. Até o quarto dia após o incidente o agricultor continuava com hematúria franca e depois de 10 dias de observação foi considerado recuperado. A imprensa leiga relatou um caso semelhante no estado do Pará, com um menino de 14 anos após contato acidental com lagartas.

Síndrome hemorrágica produzida por contato com lagartas do gênero *Lonomia* foi descrita em 1969, na Venezuela, por Arocha-Piñango. Essas lagartas foram classificadas por Lemaiere como *Lonomia achelous*. Ao longo de 40 anos, 1960 a 2000, foram relatados 34 casos de acidentes em humanos nesse país.

No Norte do Brasil foram referidos três casos de síndrome hemorrágica causados por contato com lagartas de "mariposas parasitas de seringueiras". Os pacientes apresentaram alterações na coagulação sanguínea e na fibrinólise. Estudo retrospectivo de cinco anos (1978-1982), realizado no sudeste do Amapá ao oeste da Ilha de Marajó, constatou a ocorrência de 36 casos, com mortalidade de 38%. As lagartas que causaram esses acidentes eram as mesmas da Venezuela: *Lonomia achelous*. A frequência de tais acidentes é comum entre os coletores de látex e sua gravidade potencial caracteriza-os como risco no trabalho.

A partir de 1989, esses acidentes começaram a ser relatados no Sul do Brasil, nas áreas rurais dos estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul. As lagartas responsáveis por tais acidentes foram classificadas por Lemaire como *Lonomia obliqua* Walker, espécie diferente daquela da Venezuela e do Norte do Brasil, mas que provocava quadro semelhante de incoagulabilidade sanguínea acompanhada ou não por manifestações hemorrágicas.

No Rio Grande do Sul, 1.839 casos de acidente provocados por lagartas do gênero *Lonomia*, com 13 mortes, foram registrados no Centro de Informações Toxicológicas daquele estado, no período de 1989 a 2005. Em Santa Catarina, de janeiro de 1990 a dezembro de 2010, foram registrados aproximadamente três mil (3.000) acidentes provocados pelo contato com *Lonomia obliqua*; desse total, 45 pacientes (1,5%) desenvolveram insuficiência renal aguda; seis óbitos foram oficialmente registrados no período de 1990 a 1995 e as complicações responsáveis por esses óbitos foram insuficiência renal aguda e hemorragia intracraniana. Os acidentes ocorrem em todo o estado de Santa Catarina, do extremo oeste ao sul, embora sua mais alta incidência ainda ocorra na região oeste. No estado do Paraná, no período de 1989 a 2004, foram registrados 337 casos, com nove óbitos.

Nos últimos anos ocorreram acidentes por lonomia nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Mato Grosso, Goiás e Maranhão. Acidentes hemorrágicos causados por lonomia também foram relatados na Argentina, Uruguai, Peru, Colômbia e Guianas.

Até esta data, apenas as espécies *Lonomia obliqua* e *L. achelous* foram descritas como responsáveis por acidentes graves, levando à síndrome hemorrágica.

Os acidentes provocados pelo contato com lagartas ocorrem com mais frequência no verão. Aspectos climáticos relacionados ao calor e às chuvas têm sido considerados determinantes para a proliferação dessas lagartas nessa época do ano. Assim, o predomínio de acidentes nos meses quentes estaria relacionado ao início da estação quente e chuvosa, ideal para a eclosão dos ovos e para o desenvolvimento das lagartas. A explosão populacional desses insetos, em fins de 1980 e início dos anos 1990, na região Sul do Brasil, segundo Lorini, pode estar relacionada ao desmatamento e à destruição dos inimigos naturais, consequência do uso extensivo e intensivo de agrotóxicos. O contato com a lagarta pode ser considerado um risco ocupacional, principalmente na zona rural, com repercussões de ordem social e econômica. Os acidentes são comuns em árvores frutíferas situadas próximas das residências urbanas e rurais.

Diferentemente dos acidentes ofídicos, em que 70,8% das picadas ocorrem nos membros inferiores, os acidentes provocados pelo contato com lagartas ocorrem predominantemente nos membros superiores (88%). Ao subirem em árvores para colher frutas, ao amarrar animais em troncos, os indivíduos encostam as mãos e os braços nas lagartas que, muitas vezes, encontram-se dispostas em grupos, formando os chamados "ninhos de taturana".

Nos envenenamentos por *Lonomia obliqua* observam-se alterações hemostáticas nos acidentes provocados por lagartas com tamanho superior a 4 cm aproximadamente. Assim, o tamanho ou estágio larval das lagartas parece ser um importante aspecto na evolução clínica dos pacientes. Além disso, a extensão anatômica do contato, a quantidade de lagartas e a intensidade do contato (esmagando-as ou não) também contribuem para a gravidade dos acidentes.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Os envenenamentos ocorrem quando as cerdas das lagartas acidentalmente entram em contato com a pele humana. Seus venenos afetam principalmente o sistema de coagulação.

O veneno das duas espécies de lonomia envolvidas em acidentes com humanos, *Lonomia obliqua* Walker e *Lonomia achelous* Cramer, causa efeitos similares, mas os mecanismos pelos quais esses efeitos adversos aparecem são diferentes: o veneno da *L. obliqua* apresenta atividade pró-coagulante, enquanto o veneno da *L. achelous* possui ambas as atividades pró-coagulante e anticoagulante. As principais atividades tóxicas identificadas no veneno da *L. achelous* são LONOMIN II, que tem atividade fibrinolítica direta, e LONOMIN V, que degrada o fator XIII da coagulação. No extrato das cerdas da *L. obliqua*, duas toxinas pró-coagulantes foram identificadas: um ativador de fator X, denominado Losac (*L. obliqua Stuart-factor activator*), e um ativador de protrombina, denominado Lopap (*L. obliqua prothrombin activator protease*). O Lo-

pap mostrou ser um importante fator na síndrome hemorrágica causada pelo contato com a lagarta *L. obliqua*. Além dos fatores pró-coagulantes da hemolinfa, também foi purificada uma proteína fibrinogenolítica, denominada lonofibrase. Essa enzima cliva preferencialmente a cadeia Aα do fibrinogênio e menos a cadeia Bα. Entretanto, tem sido demonstrado que a hidrólise do fibrinogênio não parece ser a causa da síndrome hemorrágica, pois esta tende a ocorrer *in vitro*, na presença de altas concentrações do veneno bruto de *L. obliqua*.

Gouveia *et al.* descreveram duas hialuronidases no veneno da *L. obliqua*. As enzimas foram chamadas lonoglyases. Provavelmente, as hialuronidases contribuem para os efeitos locais discretos do veneno e podem, ainda, facilitar a passagem do veneno através da derme.

Uma das principais manifestações do envenenamento por *L. obliqua* é a coagulopatia de consumo devido à grave depleção dos fatores de coagulação, com ativação de fibrinólise secundária, seguida de sangramentos de pele, mucosas e vísceras, como mencionado previamente.

A síndrome hemorrágica observada em paciente exposto ao contato com *L. obliqua* resulta de um quadro semelhante ao da coagulação intravascular disseminada (CIVD). O primeiro estudo clínico envolvendo elevado número de pacientes com contato acidental por *L. obliqua* foi relatado por Zannin *et al.* Os parâmetros plasmáticos de coagulação e fibrinólise, medidos em 105 pacientes, evidenciaram que os testes globais de coagulação, tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina /atividade da protrombina (TP/AP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e tempo de trombina (TT) apresentavam-se prolongados ou incoaguláveis na maioria dos casos e foram correlacionados à intensa redução de fibrinogênio. A redução nos níveis de fator de Von Willebrand (FWv), proteína S, ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e uroquinase não foi detectada. Os níveis de fator V, VIII e pré-calicreína (PK) estavam reduzidos, o que pode ser atribuído ao consumo durante a ativação da coagulação. No entanto, não houve redução dos fatores XII, II e X. Isso indica, provavelmente, que a coagulopatia de consumo, associada a esse tipo de envenenamento, é diferente daquela observada na CIVD associada a outras condições clínicas, nas quais esses fatores estão marcadamente reduzidos. A ativação da fase de coagulação por contato sem esmagamento é pouco provável, uma vez que os níveis de fator XII estão normais, apesar dos níveis de PK estarem reduzidos. É possível que a PK esteja diretamente ativada no plasma por alguns componentes do veneno. Leve redução do fator XIII foi observada, ressaltando contraste com os envenenamentos causados por *L. achelous*, em que há relato de drástica redução do fator XIII devido a um fator de degradação de fator XIII presente na hemolinfa. Alta produção dos marcadores da ativação da coagulação F1+2 (fragmento 1+2 de protrombina) e TAT (complexo trombina antitrombina), semelhantes aos casos de CIVD, confirmam a geração de trombina nos pacientes envenenados por *L. obliqua*. A contagem plaquetária foi normal na maioria dos pacientes, mesmo com evidências de formação de trombina salientada pela elevação de F1+2 e TAT.

Em relação aos níveis de inibidores da coagulação, a proteína C apresentava-se reduzida e não houve consumo significativo de antitrombina (AT), apesar da grande produção de trombina e TAT, particularmente naqueles pacientes com coagulopatia grave. Proteínas envolvidas no mecanismo fibrinolítico, como plasminogênio, inibidor do ativador de plasminogênio (PAI) e alfa 2-antiplasmina (alfa2-AP), estavam diminuídas no plasma dos pacientes, enquanto níveis de D-Dímero apresentavam-se extremamente altos. D-Dímero é gerado pela ação da plasmina sobre a fibrina polimerizada, em vez da degradação da molécula solúvel de fibrinogênio, que gera outro tipo de produto de degradação de fibrinogênio (PDF). Desse modo, o aumento abrupto de D-Dímero em pacientes envenenados por *L. obliqua* sugere que a fibrinólise observada é secundária à formação intravascular de fibrina.

Em suma, o veneno da *L. obliqua* induz, em pacientes, uma forma especial de CIVD com coagulopatia de consumo, depleção de certos fatores de coagulação e de inibidores e fibrinólise secundária. O tratamento dos pacientes está fundamentado na administração do soro antilonômico, forma efetiva de reverter distúrbios hemostáticos e sangramentos. Arocha-Piñango *et al.* sugeriram que a síndrome hemorrágica resultante do contato com a lagarta *L. achelous* é primeiramente causada pela ativação da fibrinólise e discreta coagulação intravascular disseminada.

BIBLIOTECA CAMPUS

QUADRO CLÍNICO

SÍNDROME HEMORRÁGICA

O contato com as cerdas das lagartas da espécie *Lonomia obliqua* provoca, no local, uma reação imediata, caracterizada por dor em queimação, hiperemia e prurido. Mais raramente podem ser verificados edema local leve e bolhas, que podem ser acompanhados por cefaleia, mal-estar geral, náuseas e vômitos, dores abdominais e mialgia (Figura 35.22). O envenenamento é caracterizado por alterações da coagulação sanguínea, com ou sem sangramentos em feridas recentes, mucosas (gengivorragia ou epistaxe) e hematêmese, que podem ocorrer algumas horas após o contato. Se não tratado precocemente, o paciente pode desenvolver equimoses, hematúria, insuficiência renal aguda, hemorragias abdominal, pulmonar, glandular ou intracerebral, que podem culminar em óbito (Figuras 35.23, 35.24, 35.25). As principais complicações são hemorragia intracerebral e insuficiência renal aguda, que podem ser letais. O quadro clínico provocado pelo contato com lagartas da espécie *Lonomia achelous*, encontradas na Venezuela por Arocha-Piñango e no Norte do Brasil por Fraiha *et al.*, apresenta características semelhantes.

DIAGNÓSTICO / EXAMES COMPLEMENTARES

Considerando que o contato com lagartas do gênero *Lonomia* não provoca alterações da coagulação em 100% dos pacientes, a confirmação do diagnóstico de síndrome hemorrágica é feita a partir da investigação laboratorial com os testes globais da coagulação. Estudos revelam que graves alterações na hemostasia, com intensa redução dos níveis de fibrinogênio, nesse tipo de acidente, podem ocorrer nas primeiras seis horas após o contato. Os parâmetros laboratoriais mais sensíveis para o diagnóstico são os níveis de fibrinogênio, seguidos pelo tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e o tempo de coagulação. Pacientes com alterações nos testes de coagulação devem ser internados para receberem tratamento específico com o soro antilonômico – SALon. As complicações mais graves do acidente lonômico são IRA e hemorragia intracerebral, mais frequentes em pacientes tratados tardiamente ou de forma inadequada. Assim, o monitoramento da função renal, a partir de exames laboratoriais e controle rigoroso da diurese, é importante para o diagnóstico precoce. Achado laboratorial, como elevação dos níveis de bilirrubina indireta, indica hemólise intravascular em alguns pacientes. No entanto, nesses pacientes não foi estudada a ocorrência de outra doença associada.

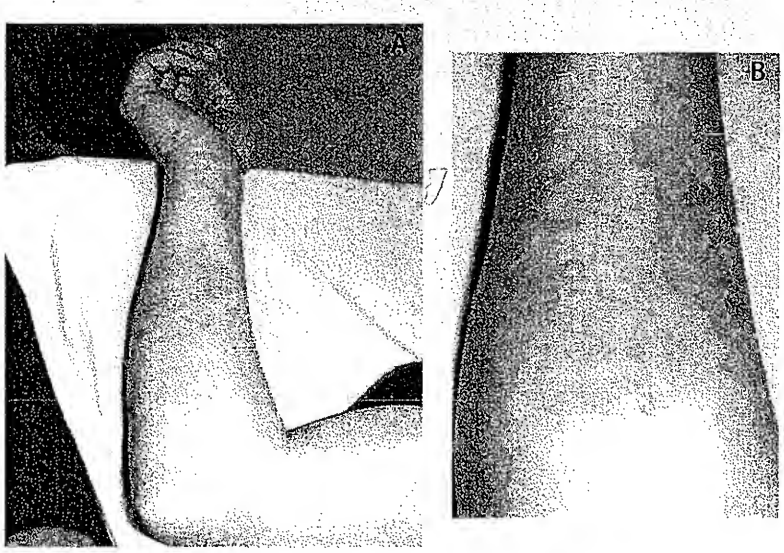


Figura 35.22 A – Bolhas no local do contato com *Lonomia obliqua* em paciente atendido 8 horas após o acidente. B – Imagem ampliada.

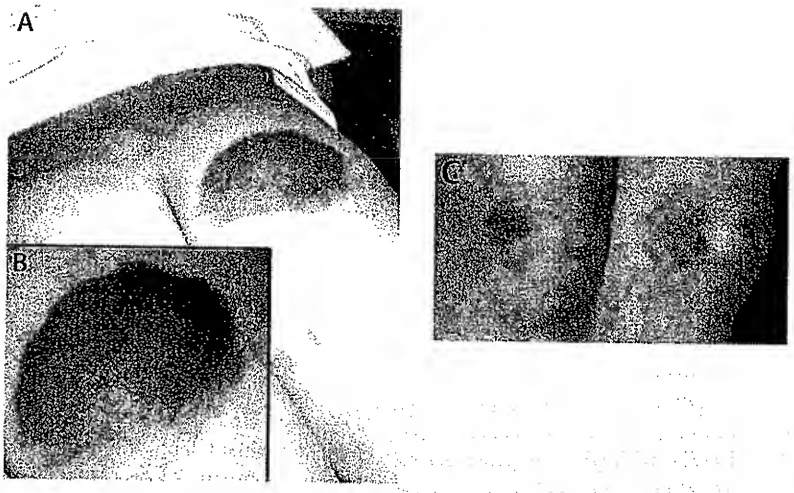


Figura 35.23 A e B – Equimoses em paciente atendido 5 dias após contato no abdome com *Lonomia obliqua*. C – Lesões em joelho do paciente atendido 5 dias após contato no abdome com *Lonomia obliqua*.

Por outro lado, Seibert *et al.* enfatizaram que o veneno da *L. obliqua* causa hemólise intravascular em ratos. Vale ressaltar que a investigação laboratorial dos parâmetros globais da coagulação e da função renal nesse tipo de acidente é importante para o diagnóstico e para o monitoramento do tratamento dos pacientes.

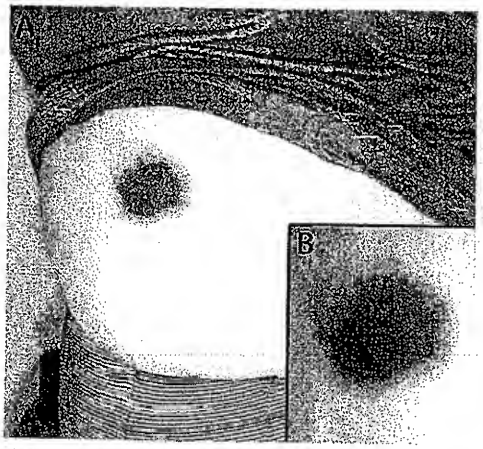


Figura 35.24 A – Equimose em paciente atendida 76 horas após contato na mão com *Lonomia obliqua*. B – Imagem ampliada.

TRATAMENTO

O acidente lonômico, a exemplo de outros acidentes por animais peçonhentos, deve ser considerado emergência médica, pois o tratamento tem como base a neutralização das toxinas circulantes por meio de soro antiveneno específico. O soro antilônomico (SALon) e a precocidade são fatores fundamentais para a evolução favorável do paciente. O soro antilônomico, produzido por laboratórios oficiais a exemplo do Instituto Butantan, é adquirido e distribuído aos estados pelo Programa Nacional de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos, do Ministério da Saúde.

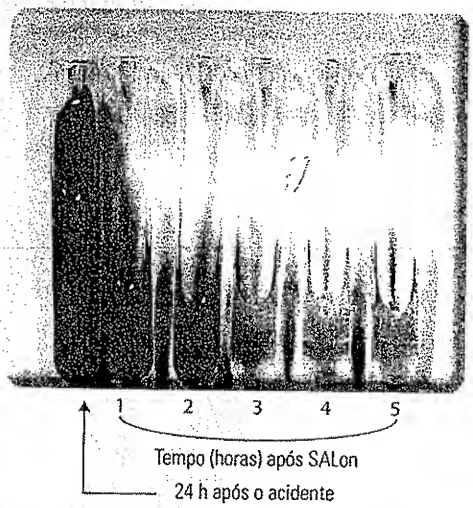


Figura 35.25 Hematúria 24 horas após contato, em paciente de 39 anos que esmagou com o antebraço aproximadamente 30 lagartas.

BIBLIOTECA CAMPUS SÃO

A quantidade (nº de ampolas) de soro antilonômico deve ser estabelecida de acordo com a gravidade do acidente. A dose administrada deve ser a mesma em adultos e crianças, considerando que o tratamento objetiva neutralizar a maior quantidade de veneno circulante, independentemente do peso do paciente. A via de administração recomendada é a intravenosa (IV), e a infusão do soro, puro ou diluído na proporção de 1:2 a 1:5, deve ser feita em 30 a 60 minutos, sob estrita vigilância médica e de enfermagem.

Com base nas alterações laboratoriais e manifestações clínicas, o envenenamento lonômico pode ser classificado em leve, moderado e grave.

- leve: quadro local (dor em queimação, eritema, edema discreto, bolhas), exames de coagulação normais (TC, TAP e TTPA) e ausência de sangramento. Tratamento sintomático.
- moderado: com ou sem sintomas locais, exames de coagulação prolongados ou incoaguláveis, com ou sem sangramento leve (gengivorragia, equimose). Tratamento sintomático e específico com cinco ampolas de SALon.
- grave: com ou sem sintomas locais, exames de coagulação prolongados ou incoaguláveis, manifestações hemorrágicas em vísceras (hematêmese, sangramento pulmonar, hemorragia intracraniana) e/ou com alterações hemodinâmicas. Tratamento sintomático, suportivo e específico com 10 ampolas de SALon.

Casos graves podem evoluir com insuficiência renal, hemorragia intracraniana, hipotensão, falência de múltiplos órgãos e choque. O protocolo foi resumido no fluxograma para diagnóstico e tratamento (Figura 35.26) e no Quadro 35.1. A hidratação adequada nas primeiras 24 horas é importante para a prevenção da IRA e os pacientes devem ser mantidos em repouso para evitarem-se traumas mecânicos. Os exames de função renal e coagulação devem ser reavaliados 24 horas após a administração do SAlon.

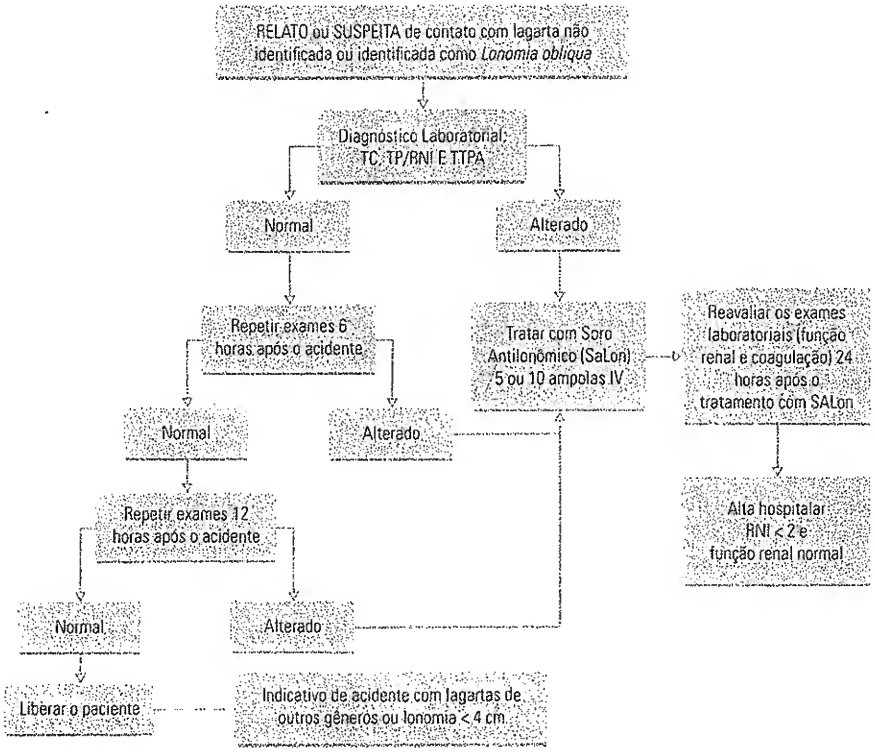


Figura 35.26 Fluxograma para diagnóstico e tratamento de acidente com lagarta.

Quadro 35.1 Classificação quanto à gravidade e soroterapia recomendada

Classificação	Manifestações clínicas	Tratamento
Leve	- sintomas locais - ausência de alteração da coagulação e/ou sangramentos até 12 horas após o contato	- sintomático - não necessitam de soroterapia antiveneno - pacientes podem ser liberados
Moderado	- sintomas locais, alteração da coagulação com e sem manifestações hemorrágicas na pele e/ou em mucosas (gengivorragia, equimose)	- sintomático e tratamento específico com 5 ampolas de SALon - 5 amp de SALon/250 mL de SF IV/30 min
Grave	- alteração da coagulação, manifestações hemorrágicas em vísceras (hematêmese, hematúria, sangramento pulmonar, hemorragia intracraniana) e com alterações hemodinâmicas e/ou falência de múltiplos órgãos ou sistemas	- sintomático e tratamento específico com 10 ampolas de SALon - 10 amp de SALon/250 mL de SF IV/30 min

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado com o soro, particularmente nas primeiras seis a 12 horas após o contato, podem prevenir a ocorrência de coagulopatia grave, hemorragias e complicações em alto número de pacientes.

O prognóstico pode ser mais reservado nos acidentes com elevado número de lagartas, em contatos com esmagamento, nos pacientes com doenças prévias como hipertensão arterial e úlcera péptica, entre outras, assim como nos casos de traumatismos mecânicos pós-contato.

Agentes antifibrinolíticos não são recomendados nos envenenamentos por *L. obliqua*, uma vez que esse veneno apresenta como principal propriedade a atividade pró-coagulante.

BIBLIOTECA CAMPUS

REFERÊNCIAS

1. Costa C, Ide S, Simonka CE. Insetos Imaturo. Metamorfose e Identificação. Ribeirão Preto(SP): Holos; 2006.
2. Haddad Jr. V, Cardoso JLC. Erucismo e Lepidopterisro In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH *et al.* Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 220-3.
3. Costa RM. Pararamose. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH *et al.* Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier; 2003. p.233-6.
4. Moraes RHP. Lepidópteros de Importância Médica. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH *et al.* Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 211-19.
5. Barth R. Estudos histológicos nas células glandulares dos insetos peçonhentos. II Os órgãos urticantes da lagarta de Megalopyge albicolis superba Edwards (Lepidóptera, Megalopygidae). Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 1954;52(1)125-39.
6. Barth R. Estudos histológicos das células glandulares dos insetos peçonhentos. I. Os órgãos urticantes da lagarta de Automeris incisa Walker (Lepidoptera, Hemileucidae). Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 1954; 52(1)93-108.
7. Stehr FW. Imature insects. Dubuque (Iowa): Kendall/Hunt. Publishing Company; 1987.
8. Moraes RHP. Manejo de lagartas urticantes em áreas urbanas. In: Pinto AS, Rossi MM, Salmeron E. Manejo de pragas urbanas. Ribeirão Preto: CP2; 2007. p.105-7.
9. Lemaire C. The Saturnidae of America. Hemileucinae. Ed. Goecke & Evers, Keltern, 1388p. 2002.
10. Alvarenga Z. A taturana. In: VII Congresso Brasileiro de Medicina Cirúrgica. Anais. Belo Horizonte 1912; II:p.132-5.
11. Editorial. Lagartas urticantes. Chácaras e Quintais 1952; 85:75.
12. Arocha-Pinango CL, Layrisse M. Fibrinolysis produced by contact with a caterpillar. Lancet. 1969 Apr 19;1(7599):810-2.
13. Lemaiere C. Revision du genre Lonomia Walker, (Lepidoptera, Attacidae). Ann Soc Entomol Fr. 1972; 8(4):767-861.
14. Arocha-Piñango CL. Fibrinolytic and procoagulant agents from a saturnidae mothcaterpillar. Hemostasis and animal venoms 1988; 223-39.
15. Arocha-Piñango CL. Fibrinolisis producida por contacto con orugas: comunicación preliminar. Acta Cient.Venez. 1967; 18:136-9.

16. Arocha-Pinango CL, de Bosch NB, Torres A, *et al.* Six new cases of a caterpillar-induced bleeding syndrome. Thromb Haemost. 1992 Apr 2;67(4):402-7.

17. Fraiha H, Ballarini AJ, Leão RNQ, Costa Jr D, Dias LB. Síndrome hemorrágica por contato com larvas de mariposa (Lepdoptera, saturnidae). Instituto Evandro Chagas. 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical. Belém: Fundação SESP, 1986. v. 2, p. 811-20.

18. Fraiha Neto H, Costa Junior D, Leao RNQ. Acidentes por contato com larvas de Lonomia. In: Leao RNQ, Coord. Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico. Belém: Cejup: UEPA: Instituto Evandro Chagas; 1997. p. 800-4.

19. Abella HB, Ramos CJ, Marques MG, Boff GJ, Torres JB, Nicolella ADR. Acidentes por larvas de lepidópteros do gênero Lonomia no Rio Grando do Sul. Rev Bras Toxicol. 1999; 12(2)supl.:81-173.

20. Baldasso E, Souza TB, Boff GB, Marques MG, Abella HB, Nicolella AR. Relato de três casos de óbito após contato com Lonomia sp. Rev Bras Toxicol. 1999; 12(2)supl.:81-173.

21. Ramos CLJ, Marques MGB, Boff GSJ, Silva KRLM, Abella HB. Ocorrência de acidentes por lagartas do gênero Lonomia nas cidades do estado do Rio Grande do Sul. In: 1° Congresso Panamericano de Centros de Informação e Controle Toxicológico; Porto Alegre. Anais. Porto Alegre: Sociedade de Toxicologia Aplicada; 2001. p. 34. 117.

22. Gavioli IL, Nicolella A. Medicamento controlado: o personagem clandestino das intoxicações. In: Rio Grande do Sul. Secretaria da Saúde. Centro de Informação Toxicológica. Toxicovigilância-Toxicologia Clínica: dados e indicadores selecionados, Rio Grande do Sul-2006. Porto Alegre: CIT/RS, 2007. p. 31-40

23. CIT/SC. Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina. Sistema de Automação do CIT/SC (SACIT): Sacit Análises. [computer program]. Florianópolis. 2007.

24. Zannin M, Lourenço DM, Motta G, Dalla Costa LR, Grando M, Gamborgi GP, *et al.* Blood coagulation and fibrinolytic factors in 105 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with Lonomia obliqua caterpillar in Santa Catarina, Southern Brazil. Thromb Haemost. 2003; 89:355-64.

25. Gamborgi GP, Metcalf EB, Barros EJ. Acute renal failure provoked by toxin from caterpillars of the species Lonomia obliqua. Toxicon. 2006 Jan;47(1):68-74.

26. Rublo GBG. Vigilância epidemiológica da distribuição da lagarta Lonomia obliqua Walker, 1955, no Estado do Paraná, Brasil. Cad Saúde Pública. 2001; 17(4):1036.

27. SESA/PR. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Vigilância em Saúde. Ambiental. Divisão de Zoonoses e Animais Peçonhentos. [*homepage* na Internet]. Curitiba; 2005. [Acesso em: ago. 2008]. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=1444>.

28. Burdmann EA, Antunes I, Saldanha LB, *et al.* Severe acute renal failure induced by the venom of Lonomia caterpillars. Clin Nephrol. 1996 Nov;46(5):337-9.

29. Fan HW, Cardoso JLC, Olmos RD, Almeida FJ, Viana RP, Martinez APP. Hemorrhagic syndrome and acute renal failure in a pregnant woman after contact with Lonomia caterpillars: a case report. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1998; 40(2):1-5.

30. Brasil – Ministério da Saúde – Fundação Nacional de Saúde. Acidentes por Lepidópteros. In: Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001. p. 66-76.

31. Roodt AR, Salomón OD, Orduna TA. Accidentes por lepidópteros con especial referencia a Lonomia sp Medicina (B.Aires). 2000; 60(6):964-72.

32. Pineda D, Amarillo A, Becerra J, Montenegro G. Síndrome hemorrágico por contacto conorugas del género Lonomia (Saturniidae en Casanare, Colombia: informe de dos casos. Biomédica (Bogotá). 2001;21(4):328-32.

33. Cárdenas P, Arbelbide J, Nucifora E, Otaso JC, Barrera L. Coagulopatía grave por Lonomia. Hematología (B. Aires). mayo-ago 2002;26(2):36-41.

34. CIT/SC. Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina. Sistema SACIT. Sacit Análise: Dados estatísticos. [Programa de Computador]. Florianópolis; 2008.

35. Kelen EMA, Picarelli ZP, Duarte AC. Hemorrhagic syndrome induced by contact with caterpillars of the genus Lonomia (saturnidae, hemileucinae). J Toxinol Toxin Rev. 1995; 14(3):283-308.

36. Duarte AC, Crusius PS, Pires CA, *et al.* Intracerebral haemorrhage after contact with Lonomia caterpillars. Lancet. 1996 Oct 12;348(9033):1033.

37. Lorini I. Aspectos biológicos e habitat de Lonomia obliqua Walker, 1855 (Lepidoptera, Saturniidae). In: 14° Congresso Brasileiro de Entomologia; Piracicaba. Resumos. Piracicaba;1993. p.740.

38. Zannin M. Avaliação dos Parâmetros de Coagulação e Fibrinólise no Plasma de Pacientes Acidentados por Contato com Lagartas da Espécie Lonomia obliqua. (Tese Doutoramento em Ciências Médicas). São Paulo: Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, 2002.

39. Carrijo-Carvalho LC, Chudzinski-Tavassi AM. The venom of the Lonomia caterpillar: an overview. Toxicon. 2007 May;49(6):741-57.

40. Pinto AF, Dobrovolski R, Veiga AB, *et al.* Lonofibrase, a novel alpha-fibrinogenase from Lonomia obliqua caterpillars. Thromb Res. 2004;113(2):147-54.

41. da CBGAI, da Silveira RB, Nader HB, *et al.* Identification and partial characterisation of hyaluronidases in *Lonomia obliqua* venom. Toxicon. 2005 Mar 15;45(4):403-10.

42. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. Thromb Haemost. 1980 Feb 29;43(1):28-33.

43. Wada H, Sakuragawa N, Mori Y, *et al.* Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation. Am J Hematol. 1999 Apr;60(4):273-8.

44. Marval E, Guerrero B, Arocha-Pinango CL. The action of Lonomia achelous caterpillar venom on some blood coagulation and fibrinolysis parameters of the rabbit. Toxicon. 1999 Nov;37(11):1491-504.

45. Duarte AC, Crusius PS, Pires CAL *et al.* Insuficiência renal aguda nos acidentes com Lonomia obliqua. Nefrol Latinoam 1994;1(1):38-40.

46. Seibert CS, Shinohara EM, Sano-Martins IS. In vitro hemolytic activity of Lonomia obliqua caterpillar bristle extract on human and Wistar rat erythrocytes. Toxicon. 2003 Jun;41(7):831-9.

47. Rocha-Campos AC, Goncalves LR, Higashi HG, *et al.* Specific heterologous F(ab')2 antibodies revert blood incoagulability resulting from envenoming by Lonomia obliqua caterpillars. Am J Trop Med Hyg. 2001 May-Jun;64(5-6):283-9.

48. Zannin M, Lourenço DM, Moritz P, Costa LRD, Gamborgi G, Silva E, *et al.* Efficacy of a specific antivenom to reverse the hemostatic disorder induced by contact with caterpillars of the genus lonomia. In: XVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Washington. August. 1999; 14-21:620, (n° 1952).

49. Caovilla JJ, Barros EJ. Efficacy of two different doses of antilonomic serum in the resolution of hemorrhagic syndrome resulting from envenoming by Lonomia obliqua caterpillars: a randomized controlled trial. Toxicon. 2004 Jun 1;43(7):811-8.

BIBLIOTECA CAMPUS

Intoxicação por Lítio 36

Raquel Melânia de Jesus Tassini

O lítio é a terapêutica a longo prazo mais eficiente no tratamento e prevenção dos transtornos bipolares. Além do efeito antissuicida, melhora os sintomas maníacos e depressivos da doença.

No século XIX foi inicialmente utilizado para tratamento da gota. Na época observou-se melhora nos sintomas da mania e depressão. Em 1949, suas propriedades antimaníacas foram redescobertas, sendo introduzido na psiquiatria. Entretanto, devido ao relato de casos de intoxicação, só foi reconhecido e liberado pela FDA para tratamento e prevenção da psicose maníaco-depressiva a partir de 1970.

Seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado. Ao competir com o sódio, potássio, magnésio e cálcio, acredita-se que o lítio acelere a destruição pré sináptica de catecolaminas; iniba a liberação de transmissores na sinapse; e reduza a sensibilidade dos receptores pós-sinápticos, corrigindo, assim, a hiperatividade do sistema catecolaminérgico que ocorre na mania.

No Brasil é comercializado sob a forma de comprimidos de carbonato de lítio. O comprimido pode ser de liberação imediata (contendo 8,12 mEq de lítio para cada 300 mg do sal carbonato) ou de liberação lenta (contendo 12,18 mEq de lítio para cada 450 mg do sal carbonato). Alguns nomes comerciais são Carbolim® 300 mg, Carbolitium® 300 mg, Carbolitium CR® 450 mg e Neurolithium® 300 mg.

FARMACOLOGIA

É rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal, o que não é afetado pela presença de alimentos. Nas preparações de liberação imediata, o lítio tem biodisponibilidade entre 95 e 100%. A absorção completa-se com uma a seis horas, havendo pico de concentração sérica em duas a quatro horas. Preparações de liberação lenta têm menos biodisponibilidade (60 a 90%) e o pico de concentração sérica ocorre em quatro a 12 horas.

Inicialmente distribui-se no líquido extracelular, ocorrendo em seis a 10 horas, distribuição adicional para os compartimentos intracelulares. Tem preferência pelos rins, tireoide, ossos e outros órgãos e tecidos como hepático e muscular. A distribuição para o cérebro pode levar mais de 24 horas para atingir o equilíbrio. Sua distribuição desigual pode ser justificada pelo fato de não se ligar a proteínas plasmáticas, atravessar livremente a placenta e atravessar lentamente a barreira hematoencefálica. A concentração liquórica do lítio é apenas 40 a 60% de sua concentração sérica.

Possui volume final de distribuição de 0,6 a 0,9 litro/kg de peso corporal.

O lítio não é metabolizado; 95% do lítio absorvido são excretados pelos rins, 4 a 5% eliminados no suor e 1% nas fezes. Do lítio filtrado pelos rins, 80% são reabsorvidos no túbulo contorcido proximal (TCP) e reduzida quantidade na alça de Henle e túbulo contorcido distal. No adulto com

função renal normal, o *clearance* do lítio situa-se entre 10 e 40 mL/minuto. Pode estar reduzido para 10 a 15 mL/minuto ou menos nos idosos, pacientes desidratados ou com disfunção renal.

O *clearance* renal do lítio pode ser estimado obtendo-se simultaneamente o nível sérico e urinário do lítio:

$$\textit{Clearance}\ \text{estimado lítio} = \frac{\text{débito urinário (mL/min) x nível urinário lítio (mEq/L)}}{\text{nível sérico lítio (mEq/L)}}$$

No adulto jovem, a meia-vida de eliminação após uma dose é de aproximadamente 18 a 24 horas, sendo quase o dobro no idoso. Já no paciente usuário crônico essa meia-vida pode ser de até 60 horas.

O nível sérico terapêutico situa-se entre 0,8 e 1,25 mEq/litro. É obtido com doses de 600 a 1.200 mg de carbonato de lítio por dia para pacientes ambulatoriais e 1.200 a 2.400 mg por dia para pacientes maníacos hospitalizados. Por ter início de ação lenta, pode ser necessário o uso concomitante de antipsicóticos em pacientes gravemente maníacos. Concentrações séricas baixas (0,6 a 1 mEq de lítio/litro) são consideradas eficazes para a profilaxia da psicose maníaco-depressiva.

Como o limite entre o nível sérico terapêutico (0,8 a 1,25 mEq/L) e o nível tóxico (>1,5 mEq/L) é estreito, torna-se essencial a monitorização sérica do lítio, que deve ser realizada 10 a 12 horas após a última tomada, quando então terá ocorrido sua completa distribuição tissular.

O lítio é manipulado pelos rins da mesma maneira que o sódio. Qualquer condição que aumente a reabsorção renal de sódio, como a desidratação ou a restrição de sal, aumentará a reabsorção tubular do lítio no TCP.

O mecanismo exato da toxicidade permanece desconhecido. Sabe-se que parte da toxicidade se deve à excreção do lítio, dependendo de fatores que afetam a taxa de filtração glomerular (TFG) ou que reduzam a concentração sérica do sódio (balanço entre sódio e água). Todo aumento na concentração sérica do lítio causa natriurese e perda adicional de água. Consequentemente, há redução da fração de excreção do lítio e de seu *clearance*, devido ao aumento na reabsorção tubular proximal do metal, o que conduz a um ciclo vicioso (Figura 36.1)

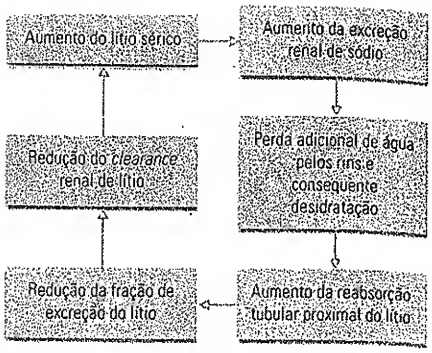


Figura 36.1 Excreção do lítio.

A intoxicação (nível sérico > 1,5 mEq/L) geralmente resulta da acumulação crônica secundária ao aumento da dose ingerida ou redução na eliminação renal do lítio, podendo, menos frequentemente, dever-se à superdosagem aguda (ingestão maciça).

O lítio atravessa livremente a placenta e é teratogênico, causando malformação fetal, principalmente cardíaca. Durante a gravidez seu *clearance* aumenta 100% havendo redução abrupta logo após o parto, o que predispõe à intoxicação em parturientes. Por ser encontrado em altas concentrações no leite materno (cerca de 50% do nível sérico da mãe), não é recomendável a lactação devido ao risco de intoxicação da criança.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dos usuários crônicos do lítio, 35 a 90% apresentam efeitos colaterais e estima-se que 75 a 90% desenvolverão alguma toxicidade ao longo do tratamento. O risco de toxicidade aumenta quando combinado com algumas medicações, devido à interação medicamentosa droga-droga. Exemplos de interação medicamentosa de relevância são os bloqueadores neuromusculares (succinilcolina, vercurônio e pancurônio), que podem ter seu bloqueio prolongado quando administrados em pacientes usuários crônicos do lítio.

Apesar da falta de evidências científicas, o lítio está associado a anormalidades eletrocardiográficas. Essas alterações geralmente são semelhantes às observadas na hipocalemia e podem resultar da troca intracelular do potássio pelo lítio. Presença de onda U, achatamento ou inver-

BIBLIOTECA CAMPUS

são da onda T, prolongamento do intervalo QTc, bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial e BAV 1º grau podem ser observados como efeitos colaterais nos pacientes com dosagem terapêutica e como alterações na intoxicação leve. Disfunção do nó sinusal, BAVT, alargamento do QRS, prolongamento do intervalo QTc e parada cardíaca podem ocorrer na intoxicação grave.

A ocorrência de cardiotoxicidade secundária ao lítio é rara, estando mais suscetíveis os pacientes acima dos 65 anos com alterações preexistentes no eletrocardiograma, distúrbio de condução, uso de medicação nefrotóxica ou uso concomitante de agentes bloqueadores do nodo átrio-ventricular.

A exposição ao lítio pode ser dividida em três níveis de toxicidade:

- **toxicidade aguda:** no momento da ingestão o paciente não apresenta qualquer nível corporal de lítio. A toxicidade que se desenvolve depende da taxa de absorção e distribuição do lítio. É característica a detecção de grandes concentrações séricas que não apresentam correlação com a gravidade dos sintomas e prognóstico.

No paciente não usuário faz-se necessária a ingestão de pelo menos 1 mEq de lítio por quilograma de peso (ou seja: 40 mg de carbonato de lítio por quilograma) para que se atinja nível sérico potencialmente tóxico.

Na superdosagem aguda os sintomas são principalmente gastrintestinais, sendo a náusea, vômito e diarreia os mais prevalentes, o que causa grande perda de volume. Pode ocorrer vertigem. Esses pacientes toleram níveis séricos mais elevados antes de desenvolverem manifestações neurológicas, devido ao lítio atravessar lentamente a barreira hematoencefálica;

- **toxicidade crônica:** o paciente apresenta nível corporal estável do lítio e a concentração sérica na faixa terapêutica, quando ocorre o desequilíbrio, seja pelo aumento da dose ou, mais comumente, pela redução da eliminação.

A intoxicação crônica apresenta elevado risco de repercussão neurológica. O lítio é primariamente uma neurotoxina. Os pacientes geralmente apresentam efeitos neurotóxicos precoces, apesar da baixa concentração sérica, ou seja, a neurotoxicidade não está correlacionada com a concentração sérica inicial do lítio, mas sim com a condição clínica inicial do paciente e a duração da exposição até a elevação da concentração.

Achados da toxicidade crônica incluem tremores, fasciculação, hiper-reflexia, mioclonia, disartria, nistagmo, ataxia e alteração do estado mental, podendo evoluir da confusão mental e estupor até o coma e convulsões. A progressão dos sintomas não apresenta sequência cronológica. Assim, qualquer paciente em uso crônico do lítio pode apresentar um ou mais desses sintomas.

O uso crônico do lítio afeta a função renal, podendo prejudicar a capacidade do rim em concentrar a urina, causar diabetes *insipidus* nefrogênico e a nefrite perdedora de sódio. Estes efeitos são dose-dependente e geralmente desaparecem várias semanas após a suspensão da medicação.

Outras manifestações sistêmicas e alterações laboratoriais associadas ao uso crônico do lítio são hipotireoidismo (alteração endócrina mais comum), hiperglicemia não cetótica, cetoacidose diabética transitória, gota, leucocitose com neutrofilia, hipercalcemia e hipermagnesemia;

- **toxicidade crônica agudizada:** o paciente ingere uma quantidade adicional de lítio, intencionalmente ou não. Apesar de ter um nível corporal estável, com a saturação tissular o lítio adicional causa sinais e sintomas de toxicidade. Assim sendo, a ingestão adicional do lítio, mesmo quando em pouca quantidade, pode causar intoxicação grave, o que depende do nível sérico preexistente.

Esses pacientes podem apresentar sintomas gastrintestinais (toxicidade aguda) e neurológicos (toxicidade crônica). São de difícil diagnostico e manejo, devendo o tratamento ser guiado pelo quadro clinico.

A gravidade da intoxicação crônica está diretamente correlacionada com o nível sérico do lítio. Em usuários crônicos, efeitos neurotóxicos leves podem ocorrer, com concentração sérica do lítio inferior a 1,5 mEq/litro. Concentrações séricas entre 1,5 e 3 mEq/litro estão associadas à toxicidade leve a moderada; e superiores a 3 a 4 mEq/litro, com a intoxicação grave, inclusive óbito.

ANAMNESE E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A anamnese deve investigar o tipo de preparação ingerida (preparação de liberação imediata ou lenta), a quantidade e horário de ingestão, além dos sinais e sintomas. Sempre distinguir a

ingestão crônica da ingestão aguda no não usuário e no usuário crônico, para definir-se o tipo de toxicidade: crônica, aguda ou crônica agudizada.

Realizar rotineiramente eletrocardiograma, dosagem sérica do lítio, sódio (normal ou diminuída), potássio, cálcio, magnésio (normal ou aumentada), anion gap (reduzido na intoxicação grave), glicemia (normal ou aumentada), creatinina, ureia e hemograma (pode haver leucocitose com neutrofilia e trombocitopenia).

No paciente hipernatrêmico, devido à possibilidade de diabetes *insipidus* nefrogênico, devem ser determinadas osmolaridade plasmática, osmolaridade urinária e sódio urinário. Na suspeita de doença da tireoide, as provas de função tireoidiana devem ser obtidas.

Em casos de superdosagem aguda, a dosagem de lítio deve ser realizada cada duas a quatro horas, até que ocorra seu pico de concentração sérica (duas a quatro horas nas preparações de liberação imediata e quatro a 12 horas nas preparações de liberação lenta). Caso a concentração de lítio esteja aumentada, deverá ser repetida regularmente até que ocorra queda abaixo do nível sérico tóxico (<1,5 mEq/litro) e o paciente se torne assintomático.

TRATAMENTO

Sempre lembrar-se que mais do que a dosagem sérica do lítio, o que define a terapêutica são a história clinica, os sinais e sintomas do paciente. Não há antídoto específico.

Todo paciente com suspeita de intoxicação por lítio deve ser hospitalizado e ter o antimaníaco suspenso. Pacientes com superdosagem aguda assintomáticos devem permanecer em observação hospitalar durante pelo menos 6 horas após a ingestão. Pacientes com intoxicação leve podem ser monitorizados e tratados na sala de emergência. Pacientes sintomáticos, com ingestão aguda maciça, e aqueles em que o nível sérico continua a subir mesmo quando já decorridas seis horas após a ingestão, devem ser admitidos na Unidade ou Centro de Tratamento Intensivo (UTI/CTI).

Ao primeiro atendimento, prestar suporte básico de vida (isto é: avaliação e estabilização da via aérea, da oxigenação/ventilação e da circulação). Exceto na intoxicação mista, o lítio raramente afeta a via aérea ou a ventilação do paciente.

Nos pacientes obnubilados ou comatosos, avaliar glicemia capilar e, se detectada hipoglicemia, administrar glicose e tiamina. Crise convulsiva deve ser tratada com diazepínicos e barbitúricos. A fenitoína deve ser evitada, já que reduz a excreção renal do lítio e geralmente é ineficaz no controle das crises secundárias ao lítio. Paciente com *status epilepticus* não convulsivo deve ter monitorizado seu eletroencefalograma. Tratar hipertermia e hipernatremia, se presentes. Apesar de responderem bem aos antiarrítmicos, as arritmias cardíacas geralmente não requerem tratamento.

No tratamento da intoxicação aguda pelo lítio, em que não há coingestão de outras substâncias, revisões da literatura não têm demonstrado benefício na realização da lavagem gástrica. As principais evidências são: as preparações de liberação imediata são rapidamente absorvidas, levando à ocorrência precoce de sintomas gastrintestinais, incluindo o vômito, resultando no início da autodescontaminação. As preparações de liberação lenta, por estarem contidas em invólucros de dissolução lenta, demoram para dissolver, o que torna o comprimido ou a cápsula muito grande para ser retirado através da sonda nasogástrica. Nestes pacientes, quando conscientes, está indicada a indução da êmese até 30 a 60 minutos após a ingestão do lítio, a fim de prevenir sua absorção contínua.

O lítio não é adsorvido pelo carvão ativado, devendo ser administrado apenas em casos suspeitos de coingestão de outra droga.

Devido à semelhança entre o potássio e o lítio, experimentos em animais propuseram a descontaminação intestinal pelo uso de resinas de troca iônica, como o polietilenossulfonato de sódio. Entretanto, estudos em humanos demonstraram que seu uso causa importante hipocalemia, não sendo recomendado.

Já a irrigação intestinal completa (preparo intestinal) via oral com polietilenoglicol (PEG) foi a única modalidade de descontaminação intestinal que demonstrou eficácia na eliminação do lítio. Assim, seu uso está indicado nas intoxicações agudas por preparações de liberação lenta.

Manter sempre o adequado balanço de sódio e água, além da monitorização do lítio, íons e débito urinário. É fundamental a restauração do volume tanto na intoxicação aguda (devido às perdas gastrintestinais), quanto na crônica (que pode resultar de alterações da função renal e eli-

minação do lítio). Cristaloides devem ser administrados visando manter débito urinário de 1 a 3 mL/kg de peso corporal/hora.

A eficiência da eliminação renal pode ser estimada pelo o *clearance* do lítio, cujo valor normal é de 10 a 40 mL/min. Nos pacientes sem insuficiência cardíaca ou disfunção renal, *clearance* de lítio reduzido sugere baixa perfusão renal secundária à desidratação, estando indicado o aumento da taxa de infusão de fluidos.

Na intoxicação leve e moderada, a hidratação venosa é suficiente para manter a eliminação renal do lítio. Apesar de ser de excreção renal, devem ser evitadas tanto a hiperidratação (exceto se houver redução da TFG), quanto a diurese forçada pelo uso de diuréticos de alça (furosemida), agentes osmóticos (manitol), inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida) ou inibidores da fosfodiesterase (aminofilina). Isto porque, inicialmente, há um pequeno aumento na eliminação do lítio, mas a depleção de sódio e água leva ao subsequente aumento da reabsorção renal do lítio.

A hemodiálise intermitente e a hemofiltração contínua são os métodos mais eficientes para remoção do lítio, sendo que a hemodiálise atinge *clearance* de até 100 a 150 mL/minuto. Entretanto, devido ao lítio ser predominantemente intracelular e ter difusão lenta através da membrana celular, sua remoção dos compartimentos tissulares intracelulares é lenta, o que dificulta sua eliminação extracorpórea. Consequentemente, apesar da redução durante a hemodiálise intermitente, posteriormente o nível sérico do lítio voltará a aumentar devido à redistribuição da droga do intracelular para o intravascular, atingindo pico seis a 12 horas após o término da diálise. Assim, a hemodiálise intermitente deve ser repetida até que a dosagem de lítio permaneça inferior a 1 mEq/litro 6 a 8 horas após o término do procedimento.

A solução de diálise deve conter bicarbonato para dificultar o sequestro intracelular do lítio.

Diálise peritoneal não está indicada.

As indicações para realização da hemodiálise ou hemofiltração ainda não estão bem definidas. É consenso que os pacientes com quadro clínico de intoxicação grave e todos aqueles com disfunção renal e sinais ou sintomas de toxicidade pelo lítio (independentemente do nível sérico) devem ser submetidos à diálise. No paciente usuário crônico sintomático com nível sérico de lítio superior a 2,5 mEq/litro e naqueles com intoxicação aguda e nível sérico superior a 10 mEq/litro (mesmo se assintomáticos), a realização da diálise deve ser considerada.

Alguns autores defendem diálise para pacientes com pouco ou nenhum sinal de intoxicação, mas que não toleram reposição de sódio. São estes os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou doenças distributivas como falência hepática, pancreatite e sepse. Neles, a diálise estaria indicada na superdosagem com nível sérico > 4 mEq/litro ou na toxicidade crônica com nível sérico > 2,5 mEq/litro.

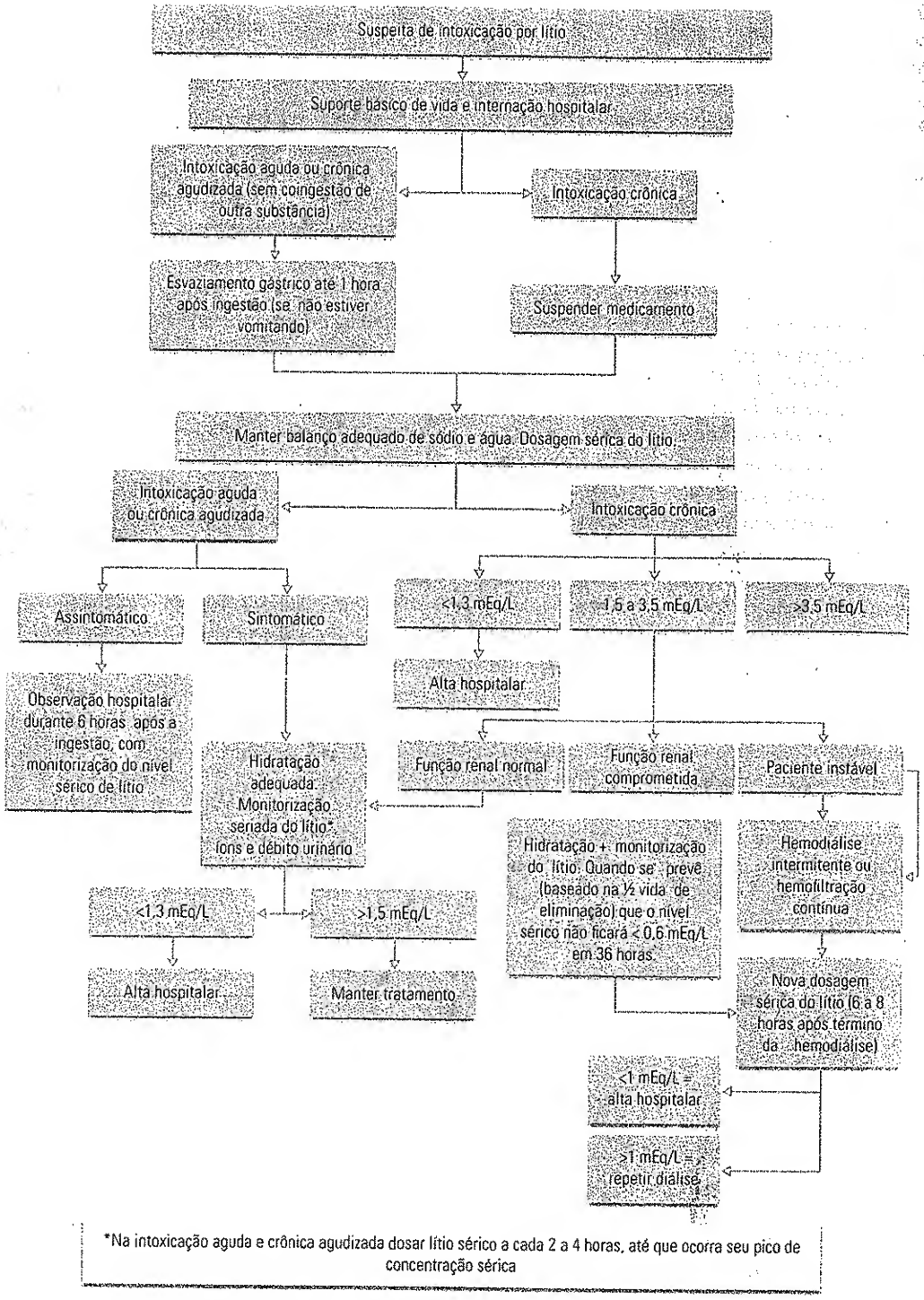


Figura 36.2 Abordagem geral do paciente intoxicado por lítio.

REFERÊNCIAS

1. Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE, Ruddon RW, Molinoff PB. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth edition. New York: McGraw-Hill, 446-49, 1996.
2. Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Third edition. Philadelphia: WB Sauders Company, 467-73, 1998.
3. Hambrecht M. Lithium and pseudohallucinations: a rare side effect. Biol Psychiatry. 1995 Jan 15;37(2):120-1.
4. Hussain KM, Kostandy G, Kurz L, *et al.* Hemodynamic, electrocardiographic, metabolic, and hematologic abnormalities resulting from lithium intoxication. A case report. Angiology. 1997 Apr;48(4):351-4.
5. Leblanc M, Raymond M, Bonnardeaux A, *et al.* Lithium poisoning treated by high-performance continuous arteriovenous and venovenous hemodiafiltration. Am J Kidney Dis. 1996 Mar;27(3):365-72.
6. Irwin, Richard S.; Rippe, James M. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 7th edition. Boston: Little, Brown and Company, 1482-1486, 2011.
7. Shoemaker WC, Holbrook PR, Grenvik A. Textbook of Critical Care. Third edition. Philadelphia: WB Sauders Company, 1203-1204, 1995.
8. Steckler TL. Lithium- and carbamazepine-associated sinus node dysfunction: nine-year experience in a psychiatric hospital. J Clin Psychopharmacol. 1994 Oct;14(5):336-9.
9. Vipond AJ, Bakewell S, Telford R, *et al.* Lithium toxicity. Anaesthesia. 1996 Dec;51(12):1156-8.
10. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th edition. McGraw-Hill, Chapter 70, 1016- 1026, 2010.
11. Tintinalli's Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide. Section 15 Toxicology. Chapter 175. 2011.
12. Amdisen A. Clinical features and management of lithium poisoning. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1988 Jan-Dec;3(1):18-32.
13. Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. Am J Med. 1994 Oct;97(4):383-9.
14. Dyson EH, Simpson D, Prescott LF, *et al.* Self-poisoning and therapeutic intoxication with lithium. Hum Toxicol. 1987 Jul;6(4):325-9.
15. Nagappan R, Parkin WG, Holdsworth SR. Acute lithium intoxication. Anaesth Intensive Care. 2002 Feb;30(1):90-2.
16. Teece S, Crawford I. Best evidence topic report: no clinical evidence for gastric lavage in lithium overdose. Emerg Med J. 2005 Jan;22(1):43-4.
17. Smith SW, Ling LJ, Halstenson CE. Whole-bowel irrigation as a treatment for acute lithium overdose. Ann Emerg Med. 1991 May;20(5):536-9.
18. Jacobsen D, Aasen G, Frederichsen P, *et al.* Lithium intoxication: pharmacokinetics during and after terminated hemodialysis in acute intoxications. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1987;25(1-2):81-94.
19. Offerman SR, Alsop JA, Lee J, *et al.* Hospitalized lithium overdose cases reported to the California Poison Control System. Clin Toxicol (Phila). 2010 Jun;48(5):443-8.

As a
lita
tropica
te, um
pacien
sistêm
na ent
As
Lowe,
represe
ca do
L. gau
L. hirs
chapac
incidê
deste,
L. gau
As
nas lo
po a a
Possue
de de
chama
-marro
tante
três pa
lotóra
espéci
dimor
mais
as têm

37 Loxoscelismo

Marlene Entres
Kátia Cristina Barbaro Nogueira
Ceila Maria Sant'Ana Malaque

As aranhas do gênero *Loxosceles* são cosmopolitas, distribuindo-se nas regiões temperadas e tropicais do planeta. Seu veneno causa, usualmente, uma característica lesão dermonecrótica em pacientes picados e, eventualmente, induz efeitos sistêmicos que podem ser letais, sendo englobados na entidade nosológica denominada loxoscelismo.

As aranhas do gênero *Loxosceles* (Heinecken & Lowe, 1832) pertencem à família Sicariidae e são representadas por mais de 30 espécies na América do Sul. No Brasil, foram descritas as espécies: *L. gaucho, L. similis, L. adelaida, L. intermedia, L. hirsuta, L. laeta, L. amazonica, L. anomala, L. chapadensis, L. puortoi* e *L. immodesta*. A mais alta incidência dessas aranhas está nas regiões Sul e Sudeste, onde ocorrem, principalmente, as espécies *L. gaucho, L. laeta* e *L. intermedia*.

As *Loxosceles* são aranhas pequenas, com pernas longas e finas, medindo cerca de 1 cm de corpo a até 4 cm, incluindo as pernas (Figura 37.1). Possuem aparência frágil, apresentando tonalidade de marrom amarelado a castanho, daí serem chamadas popularmente no Brasil de "aranha-marrom". Possuem, como característica importante para identificação, seis olhos divididos em três pares em forma de semicírculo sobre o cefalotórax, que ainda pode apresentar, em algumas espécies, um desenho em forma de violino. Há dimorfismo sexual e os machos possuem o corpo mais delgado e as pernas mais longas. As fêmeas têm o corpo mais robusto e podem depositar, em média, 20 ovos na ooteca. Vivem em teias de trama irregular, que lembram algodão esfiapado, construídas em lugares secos, quentes e escuros, como em fendas de barrancos, sob cascas de árvores, telhas e tijolos empilhados e outros locais pouco acessíveis. São ativas, particularmente à noite, e adaptam-se muito bem no interior das casas, escondendo-se atrás de móveis, quadros, cantos de parede, pilhas de roupas, lençóis e cobertores, especialmente quando esses itens são armazenados em uma pilha no chão ou dentro de armários, sempre ao abrigo da luz direta. Esses animais são solitários, porém em condições ambientais favoráveis (dentro de casa, protegidas dos inimigos naturais) podem gerar infestações com elevado número de exemplares. As espécies desse gênero não são agressivas e a maioria dos acidentes acontece quando, sem serem notadas, são prensadas contra o corpo da vítima, principalmente no ato de vestir ou deitar na cama.

Apesar de terem sido descritas no final do século XIX, somente em 1957, com os relatos de Rosenfeld *et al.*, essas aranhas começaram a ser reconhecidas como causadoras de acidentes de importância médica no Brasil. Até então, as formas necrosantes do araneísmo eram atribuídas ao gênero *Lycosa*, que desde então foram consideradas inofensivas para o homem. Atualmente, no Brasil, as *Loxosceles* são responsáveis pelo mais alto número de acidentes araneídicos registrados, sendo que a maioria dos envenenamentos notificados é causada

pela *L. intermedia* e ocorre no estado do Paraná. O diagnóstico é realizado, na maioria das vezes, com base nas características clínico-epidemiológicas, uma vez que a maioria dos pacientes não captura a aranha para identificação. O veneno dessas aranhas é constituído por inúmeros componentes com atividades tóxicas e seu mecanismo de ação é complexo e multifatorial. As fosfolipases D são as toxinas mais importantes e mais bem estudadas dos venenos loxoscélicos, principalmente por sua atividade sobre a esfingomielina da membrana celular, desencadeando reações que favorecem o estabelecimento da lesão dermonecrótica e a lise dos eritrócitos. Diante da complexidade do mecanismo de ação do veneno loxoscélico, o tratamento preconizado deve levar em consideração a atividade tóxica intrínseca do veneno, a reação inflamatória local, bem como o quadro clínico sistêmico decorrente do envenenamento.

EPIDEMIOLOGIA

Os acidentes por *Loxosceles* são mais frequentemente registrados nas Américas, especialmente na América do Sul, em países como Brasil, Peru e Chile. Na Europa, África do Sul, Israel e sul da Austrália também ocorrem, mas com menos frequência.

No Brasil, em 2010, foram registrados cerca de 25.000 acidentes por aranhas e 32% deles foram notificados como decorrentes de picada por *Loxosceles*. A maioria dos acidentes é registrada nas regiões Sul e Sudeste do país, especialmente nos estados do Paraná (59,1%), Santa Catarina (23,7%), Rio Grande do Sul (8,4%) e São Paulo (3,5%).

As principais espécies de importância em saúde são *L. intermedia*, *L. laeta* e *L. gaucho*, sendo que no estado do Paraná a maioria das aranhas identificadas como agente causador da picada foi a *L. intermedia*; no estado de Santa Catarina, a *L. laeta*; e no estado de São Paulo, a *L. gaucho*.

Considerando o fato de a aranha raramente ser capturada para identificação (em torno de 2,6 a 14% dos casos, segundo alguns estudos), a real incidência dos acidentes, na verdade, não é conhecida. O diagnóstico é realizado, na maioria das vezes, com base nas características clínico-epidemiológicas e, em quase todos os casos, quando o quadro clínico já está instalado. A picada geralmente ocorre em circunstância em que a aranha é comprimida contra o corpo. Em estudo realizado no estado do Paraná, no período de 1989 a 2006, com cerca de 7.000 pacientes, observou-se que 96% do acidentes ocorreram no domicílio, sendo que 56% estavam relacionados ao ato de vestir e 32% ao de dormir.

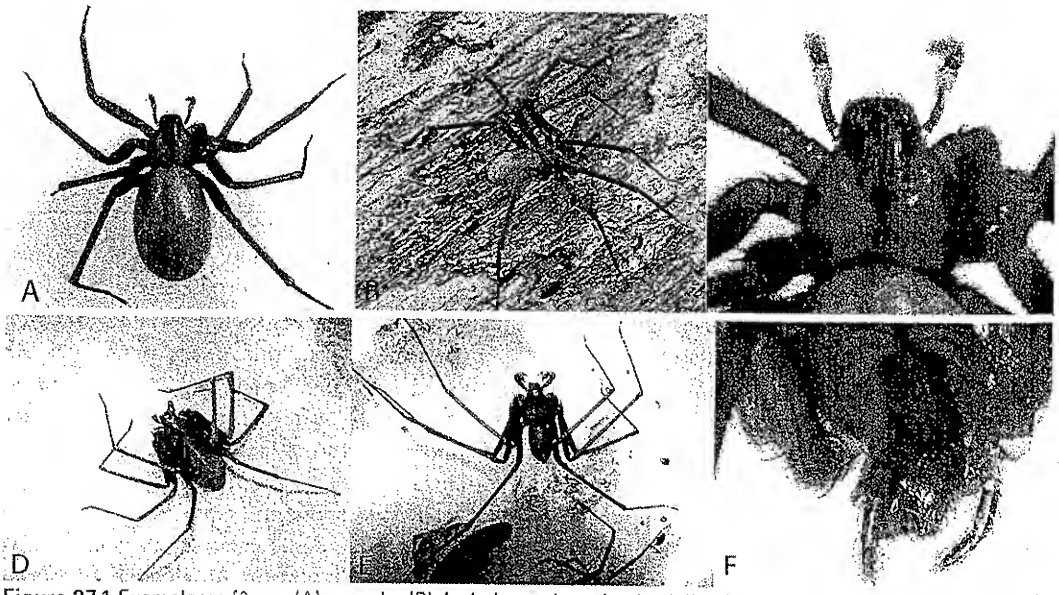


Figura 37.1 Exemplares fêmea (A) e macho (B) de *L. laeta*, desenho do violino (seta) no cefalotórax (C), posição de repouso e *ooteca* de *L. gaucho* (D), exemplar macho de *L. gaucho* (E), disposição dos 6 olhos em semicírculo (F).
Fonte: fotos de Denise Maria Candido.

Quanto ao local da picada, a distribuição é centrípeta, refletindo as circunstâncias do acidente, e predomina em coxa (28-34%), tronco (16-20%) e braço (12-15%). As picadas em face ocorrem especialmente enquanto o paciente está dormindo.

Em outras regiões do Brasil também tem sido verificado aumento no número de acidentes por *Loxosceles*, principalmente na última década, como, por exemplo, em Minas Gerais e na região metropolitana de Belo Horizonte. Apesar do número absoluto (165 casos notificados no estado de Minas Gerais em 2010) não ser tão relevante como observado na região metropolitana de Curitiba, houve significativo aumento de notificações de acidentes a partir de 2002. Antes de 2002 raros casos foram atendidos na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII (CIAT-BH), que é referência para esses acidentes em Minas Gerais, chegando à média superior a 10 entre 2001 e 2009. Particularmente em 2010, no CIAT-BH, foram atendidos presencialmente 21 casos, sendo que todos os pacientes apresentaram a forma cutânea do loxoscelismo, muitos com lesões importantes. As aranhas, quando identificadas, foram das espécies *L. similis*, *L. gaucho* e *L. anomala*.

Os acidentes atingem mais comumente adultos, com predomínio em mulheres. Como a picada é pouco dolorosa e a lesão de instalação lenta, o tempo médio decorrido entre o acidente e o primeiro atendimento médico varia de 12 a 48 horas. No Brasil, em 2010, 30% do pacientes com diagnóstico de loxoscelismo foram atendidos nas primeiras 12 horas após a picada.

VENENO E MECANISMO DE AÇÃO

O veneno loxoscélico é constituído por mais de uma centena de componentes, sendo rico em fosfolipases, proteases, hidrolases, lipases, peptidases, colagenases, fosfatase-alcalina, 5-ribonucleotidase, fosfo-hidrolases, metaloproteases, entre outros. O mecanismo de ação do veneno loxoscélico ainda não está totalmente elucidado e estudos vêm demonstrando que se trata de um processo multifatorial. Assim sendo, a lesão dermonecrótica observada é decorrente, inicialmente, do efeito direto do veneno sobre células, componentes da membrana celular, da membrana basal e matriz extracelular. E essa interação inicial ativaria mecanismos endógenos tais como: ativação do sistema complemento, migração e liberação de enzimas proteolíticas pelo polimorfonucleares, agregação plaquetária, liberação de diversas citocinas e quimiocinas, participação de enzimas hidrolíticas que contribuiriam para o aumento da lesão através de danos na microvascularização, perturbação no fluxo sanguíneo, indução de edema e ação isquêmica. Isto levaria à degeneração celular e dano tecidual local. Entre os inúmeros componentes do veneno loxoscélico, as fosfolipases D são as mais importantes, por interagirem com a membrana celular e desencadearem reações, envolvendo leucócitos polimorfonucleares, componentes do sistema complemento e plaquetas que favorecem o estabelecimento da lesão dermonecrótica. Essas enzimas também apresentaram efeito cardiotóxico e nefrotóxico em modelo experimental.

Outros componentes do veneno degradam componentes da matriz extracelular, potencializando a degradação causada pelas fosfolipases, entre eles as hialuronidases são as principais enzimas responsáveis pela difusão do veneno e pela característica dispersão gravitacional ("espalhamento gravitacional") observada na lesão dermonecrótica. O acometimento do tecido muscular subjacente à lesão dermonecrótica pode levar à rabdomiólise que, junto com a ação nefrotóxica e hemolítica do veneno, pode desencadear insuficiência renal aguda, principal causa de óbito nos casos graves de loxoscelismo. Estudos demonstraram que o veneno loxoscélico é capaz de causar distúrbios na coagulação sanguínea como trombocitopenia, fibrinogenemia e prolongamento do tempo de coagulação. A hemólise intravascular é um dos principais eventos desencadeados nas manifestações sistêmicas do loxoscelismo em humanos e estudos recentes demonstraram que as fosfolipases D do veneno loxoscélico são capazes de induzir hemólise direta. A hemoglobina liberada para a circulação decorrente da lise das hemácias poderia comprometer, devido à sua alta toxicidade, a integridade dos túbulos renais e, consequentemente, sua função. Por outro lado, estudos também demonstraram que a susceptibilidade à hemólise estaria relacionada com a deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G-6-PD) na membrana dos eritrócitos de pacientes. Os estudos da ativação de células induzidas pelos venenos loxoscélicos sugerem

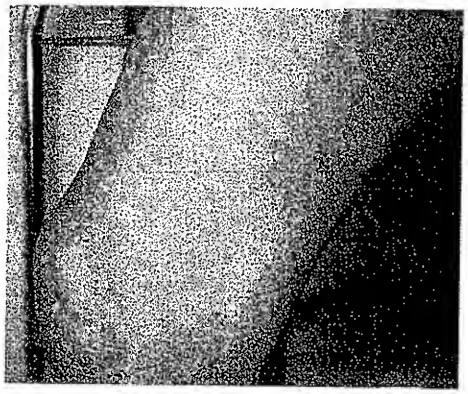
que muitos mediadores pró-inflamatórios solúveis participam na reação inflamatória e induzem a infiltração de polimorfonucleares no local da inoculação do veneno. Outros fatores como a espécie de *Loxosceles* causadora do acidente (o veneno de *L. laeta* é mais hemolítico), o gênero (fêmeas injetam mais veneno e o veneno é mais tóxico), o estágio ontogenético da aranha, a quantidade de veneno injetada, o local da picada, bem como a idade e as características genéticas do paciente também podem influenciar na gravidade do envenenamento.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Há duas formas descritas de loxoscelismo: o loxoscelismo cutâneo (LC) e loxoscelismo cutâneo-hemolítico, esta última também denominada cutâneo-visceral (LCV).

LOXOSCELISMO CUTÂNEO

A forma cutânea é a mais comumente observada no loxoscelismo, ocorrendo em 87 a 99% dos casos em nosso meio. A picada geralmente é pouco valorizada pelo paciente, pois na maioria das vezes a dor é de reduzida intensidade. Passadas duas a oito horas da picada (pouco dolorosa) surgem os primeiros sinais e sintomas, no início incaracterísticos, retardando, assim, o diagnóstico e o início do tratamento pelo profissional de saúde. Nas primeiras seis horas após o acidente observam-se edema e eritema no local da picada, que podem ser inicialmente interpretados como uma reação alérgica ou o início de um processo infeccioso. Posteriormente, dentro das primeiras 24 horas, a região da picada pode evoluir com palidez, mesclada com áreas equimóticas ("placa marmórea"), instalada sobre uma área endurada (empastamento doloroso, percebido a palpação), cercada por eritema de tamanho variável (Figura 37.2). Vesículas e/ou bolhas podem ser observadas, de conteúdo serossanguinolento ou hemorrágico (Figura 37.3). A enduração e a dor em queimação evoluem, acompanhando a progressão da placa marmórea e do eritema. A lesão cutânea tende a se estender gravitacionalmente (Figura 37.4). Após cerca de uma semana a 10 dias, a lesão pode evoluir para necrose seca que, quando destacada, pode deixar uma úlcera de profundidade e extensão variáveis, sendo observado desde acometimento superficial até perda substancial de tecido (Figura 37.5). Áreas com alta concentração de tecido adiposo, como abdome, nádega e coxa, tendem a evoluir com lesões mais extensas e profundas.



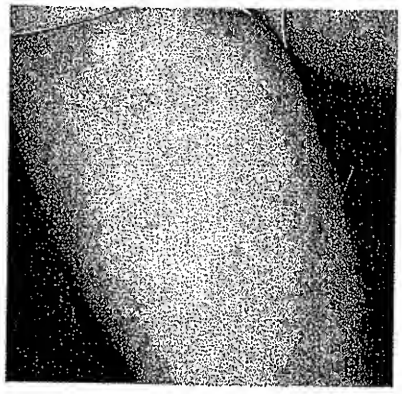


Figura 37.2 Fase inicial do loxoscelismo cutâneo grave. A – área de isquemia em coxa, de quatro cm no maior diâmetro, com oito horas de evolução. Paciente capturou a aranha, que foi identificada como *Loxosceles* por técnico habilitado. Recebeu 5 ampolas de SALox e foi medicada por sete dias com prednisona. Evoluiu para cura total em 10 dias. B – Placa marmórea em coxa, de 9 cm no maior diâmetro, com 8 horas de evolução (início dos sintomas locais). Paciente não identificou a *Loxosceles* no momento da picada. Recebeu 5 ampolas de SALox e foi medicada com prednisona por sete dias. Evoluiu para cura duas semanas depois do início do tratamento.

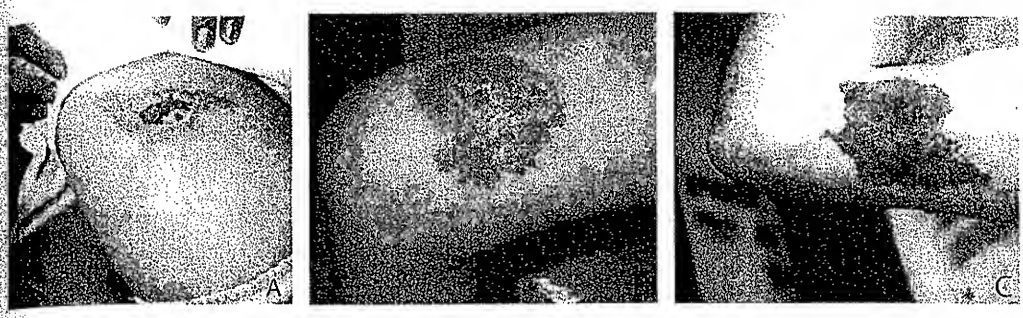


Figura 37.3 Loxoscelismo cutâneo grave. A – placa marmórea (isquemia, áreas de hemorragia e bolhas serossanguinolentas), em coxa, de 12 cm no maior diâmetro, com quatro dias de evolução. Paciente não identificou a aranha no momento do acidente. Medicada com prednisona, dapsona e analgésicos. Evoluiu para cura cinco semanas depois de iniciado o tratamento. B – eritema e no centro placa marmórea de nove cm no maior diâmetro, em coxa, com 18 dias de evolução. Paciente não identificou a *Loxosceles* no momento do acidente. C – necrose de 12 cm no maior diâmetro. Paciente não identificou a *Loxosceles* no momento do acidente.

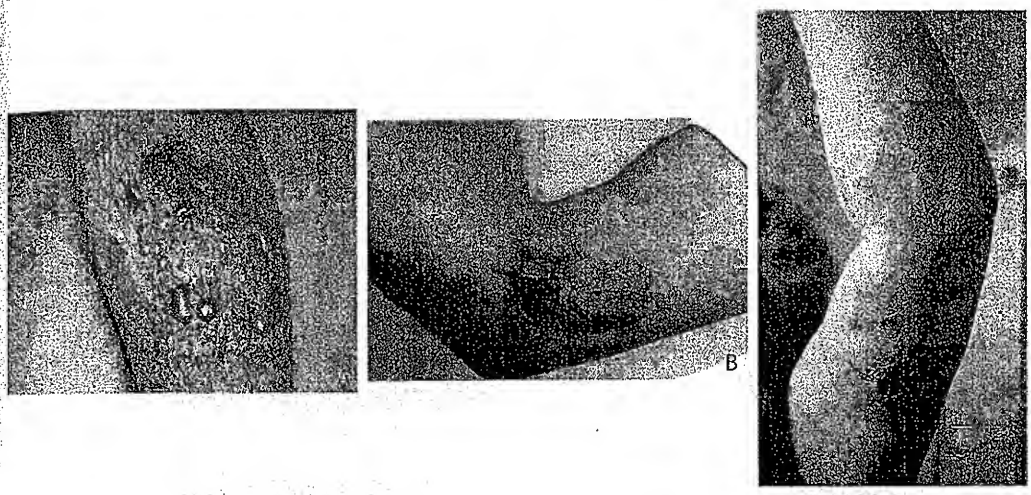


Figura 37.4 Loxoscelismo cutâneo grave. A – placa marmórea (equimose, palidez) com bolha serossanguinolenta, em panturrilha, de 14 cm no maior diâmetro, com duas semanas de evolução. Paciente não identificou a *Loxosceles* no momento do acidente. B – área de necrose e bolhas hemorrágicas rotas em braço, de 11 cm no maior diâmetro, com 18 dias de evolução. Paciente não identificou a aranha no momento do acidente. C – lesão extensa em face interna do braço (espalhamento gravitacional), com três semanas de evolução. Paciente não identificou a *Loxosceles* no momento do acidente.

Em alguns casos, a lesão pode evoluir com predomínio de edema, que pode ser exuberante (denominada forma edematosa) e que, geralmente, não evolui para necrose, podendo ser observado um ponto necrótico (Figura 37.6). Essa forma se apresenta, em geral, quando a picada acomete áreas do corpo onde o tecido é frouxo, como face e genitália.

Associado ao quadro cutâneo, alterações do estado geral têm sido descritas. Em geral, surgem nos primeiros três dias após o acidente e, quando presentes, auxiliam no diagnóstico. As mais referidas são febre (nas primeiras 24/36 horas), mal-estar geral, fraqueza, náusea, vômitos, visão turva, desconforto respiratório, taquicardia, boca seca, sede, mialgia, astenia, exantema do tipo morbiliforme ou escarlatiforme, prurido generalizado e petéquias (Quadro 37.1). Alguns pacientes podem apresentar na segunda à terceira semana após o acidente descamação da pele, especialmente em mãos e pés.

Figura 37.5 Fase final do loxoscelismo cutâneo (necrose, úlcera e cicatriz). A – diminuição da inflamação local e delimitação da área de necrose, em panturrilha, com seis semanas de evolução. Paciente não identificou a *Loxosceles* no momento do acidente. B – úlcera com fundo granulomatoso e bordos elevados, em coxa, com oito semanas de evolução. Paciente não identificou a *Loxosceles* no momento do acidente. C – cicatriz com perda de tecido, em região poplítea, com 10 semanas de evolução, com comprometimento da função do membro.

Figura 37.6 Picada por *Loxosceles* em pálpebra, lesão discreta e edema importante (forma edematosa).

LOXOSCELISMO CUTÂNEO-HEMOLÍTICO

Corresponde à forma mais grave do loxoscelismo, caracterizando-se pela hemólise intravascular associada à lesão cutânea. No Brasil, os dados disponíveis revelam que sua ocorrência varia de 0,15 a 13,1%, dependendo da região estudada. As manifestações clínicas de hemólise intravascular, como anemia, icterícia e hemoglobinúria, instalam-se geralmente nas primeiras 24 horas. Estudos indicam que alguns fatores influenciam nas características do quadro clínico que o paciente desenvolve, como, por exemplo, a espécie causadora do acidente, quantidade de veneno injetada, sexo e estágio de maturação da aranha, além da idade e características genéticas do paciente, como a deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase (G6PD).

Quadro 37.1 Frequência das manifestações sistêmicas observadas em pacientes (n= 810) com diagnóstico de loxoscelismo atendidos do ambulatório de envenenamentos do Centro de Controle de Envenenamentos de Curitiba – Curitiba (PR), período 1995 a 2002

Manifestações sistêmicas	%
Exantema morbiliforme	41
Cefaléia	[illegible]
Mialgia	29
Tontura	[illegible]
Febre (nas primeiras 24/36 horas)	14
Sem alteração do estado geral	33

Fonte: Centro de Controle de Envenenamentos de Curitiba – Curitiba (PR).

COMPLICAÇÕES

- **locais:** a principal complicação local é decorrente da perda tecidual, que pode evoluir em alguns casos com cicatrizes desfigurantes. Infecção cutânea é infrequente, observada de 3 a 10% dos casos e, quando ocorre, se instala na fase de crosta necrótica;
- **sistêmicas:** a principal complicação é a insuficiência renal aguda, de etiologia multifatorial, especialmente por deposição de hemoglobina em túbulos renais, consequente à hemólise intravascular, evoluindo para necrose tubular aguda. Além da hemólise, a rabdomiólise decorrente de extenso dano tecidual no local da picada deve ser considerada fator adicional que pode contribuir para o desencadeamento da IRA. A IRA pode ser oligúrica ou não oligúrica, sendo a principal causa de óbito no loxoscelismo. Alguns pacientes podem evoluir com coagulação intravascular disseminada (CIVD).

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Não há, na rotina, exames específicos para o diagnóstico. Na forma cutânea, pode haver leucocitose com neutrofilia e, em casos em que a lesão é mais profunda, pode-se verificar elevação de enzimas musculares como CK, DHL e AST. Por outro lado, na forma cutâneo-hemolítica, podem ser constatados:

- **hemograma:** leucocitose com neutrofilia, queda moderada de hemoglobina, aumento de reticulócitos e plaquetopenia;
- **bioquímica:** hiperbilirrubinemia com predomínio de bilirrubina indireta, elevação de DHL transaminases e gama GT, queda nos níveis de haptoglobina e, em caso de insuficiência renal, aumento de ureia e creatinina.

No caso de CIVD, há alteração dos testes de coagulação;

- **urina:** hemoglobinúria, hematúria, cilindrúria.

Estudos histopatológicos no loxoscelismo são escassos. Na forma cutânea, em biópsias de pele têm-se detectado vasodilatação, espessamento de endotélio, edema e trombose de vasos capilares, extravasamento hemorrágico e infiltrados polimorfonucleares. Estudos apuraram lesões degenerativas em glândulas sudoríparas de pacientes no loxoscelismo cutâneo. Em necrópsia foram observados fenômenos congestivos e hemorrágicos na maioria dos órgãos, sendo especialmente importantes nos rins.

Não existe comercialmente um teste imunodiagnóstico (ELISA) para detecção de veneno de *Loxosceles* no local da picada. Devido à baixa sensibilidade dos testes, à dificuldade de implantação das técnicas na rotina clínica, além da inadequação das amostras, uma vez que a quantidade de veneno injetada é muito pequena e os pacientes demoram muito tempo para procurar atendimento médico, a detecção de veneno no sangue torna-se difícil e inviável comercialmente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre médicos e público em geral, a percepção da ameaça das picadas de aranha marrons excede muito o risco real. O diagnóstico errado de picadas de aranha ocorre diante de amplo espectro de condições dermatológicas, algumas, inclusive, mais perigosas do que a própria picada. Os médicos devem ser especialmente cuidadosos na avaliação de história de envenenamento potencial por *Loxosceles* em pacientes vindos de áreas endêmicas. Dependendo da fase evolutiva da lesão, algumas afecções dermatológicas como pi-

cada de inseto, dermatite alérgica, abscesso cutâneo, fasceite necrotizante, leishmaniose cutânea, pioderma gangrenoso, papulose linfomatoide, queimadura química e infecção fúngica fazem parte do diagnóstico diferencial de loxoscelismo cutâneo (Figura 37.7).

Uma vez que algumas doenças dermatológicas podem ter alguma característica comum com o loxoscelismo e que picadas bem-documentadas são raras, é fundamental adotar alguns critérios em busca de confirmação diagnóstica:

- houve identificação da aranha no momento do acidente, capturada pelo paciente e identificada por técnico habilitado;
- constatada a presença de lesão característica: base eritematosa e endurada (empastamento doloroso palpável no subcutâneo), no centro uma área pálida, mesclada com áreas equimóticas ("placa marmórea"), com ou sem bolhas de conteúdo serossanguinolento ou hemorrágico. A dor em queimação evolui progressivamente, podendo ser de grande intensidade (adultos relatam a sensação de cigarro aceso em contato com a pele). A placa marmórea progressivamente vai sendo substituída por área de necrose, tanto mais lento quanto mais extensa a lesão;
- a existência de exantema morbiliforme ou escarlatiforme (*rash*) é um sinal clínico significativo, frente a um quadro de loxoscelismo provável (lesão sugestiva: equimose, enduração e dor em queimação);
- ao contrário do loxoscelismo, que pode evoluir com crosta necrótica seca, as afecções infecciosas que evoluem com necrose são, em geral, úmidas.

Em todas as situações apresentadas, especialmente no loxoscelismo provável, devem ser valorizadas as informações epidemiológicas:

- circunstâncias do acidente (dormindo, vestindo-se, arrumando papéis e entulhos, outros);
- o local da picada (extremidades são pouco frequentes, ao contrário dos locais cobertos, visto que é um acidente diretamente relacionado ao ato de se vestir ou dormir);
- ambiente intra ou extradomiciliar e atividade desenvolvida pelo paciente quando na provável picada;
- relacionar a lesão com o tempo de evolução do quadro clínico (o envenenamento loxoscélico é de evolução lenta).

ESTADIAMENTO DO LOXOSCELISMO

Em relação à lesão cutânea, pode-se classificar o loxoscelismo cutâneo com base nas características clínico-laboratoriais e identificação do agente causal em:

- **leve:** lesão incaracterística (com presença ou não de prurido) ou ponto necrótico sem alterações clínicas ou laboratoriais. Se a lesão for incaracterística, é fundamental a identificação da aranha no momento do acidente para confirmação do caso. O paciente deve ser acompanhado durante pelo menos 72 horas, uma vez que mudanças nas características da lesão ou manifestações sistêmicas exigem reclassificação da gravidade;
- **moderado:** o critério fundamental baseia-se na presença de lesão característica (placa marmórea não maior que 3 cm no maior diâmetro e sem dor em queimação intensa) ou de lesão sugestiva (equimose, enduração, dor em queimação), acompanhada de exantema morbiliforme disseminado;

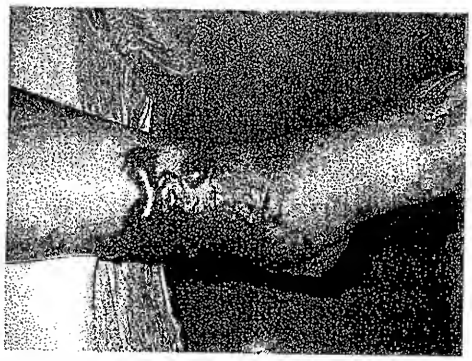


Figura 37.7 Diagnóstico diferencial. A – necrose por infecção grave por anaeróbio e B – celulite bolhosa.

- grave: a forma cutânea grave se caracteriza pela presença de lesão extensa (palidez ou placa marmórea maior de três centímetros no seu maior diâmetro, dor em queimação intensa). Também são classificados como quadro cutâneo grave: picada em face que evolui rapidamente para edema intenso, picada em região do corpo com grande camada de subcutâneo (mesmo quando a placa marmórea ou palidez for menor de 3 centímetros no maior diâmetro), e presença de exantema generalizado, intenso mal estar geral, vômitos, cefaleia e febre.

A extensão da placa marmórea, e não do eritema, é significativa para a avaliação da gravidade da lesão. As evidências de hemólise, independentemente da gravidade da lesão, classifica o quadro como grave.

TRATAMENTO

A indicação para a administração do antiveneno específico no Brasil tem variado conforme experiências regionais: por exemplo, no estado do Paraná, onde predominam *L. intermedia* como agente causador de acidentes, tem sido observada boa evolução no loxoscelismo cutâneo leve e moderado apenas com a administração de corticosteroide. Entretanto, são necessários estudos comparando a eficácia dessas terapias para o tratamento da lesão cutânea. Por outro lado, estudos experimentais demonstram que quando o antiveneno é administrado até 12 horas após o envenenamento há importante redução da necrose. No entanto, mesmo quando administrado 48 horas após a inoculação do veneno, há redução de cerca de 30% da necrose em relação aos animais que não receberam o antiveneno.

ESPECÍFICO

- soroterapia: o tratamento específico pode ser realizado com o soro antiaracnídico (SAA) ou com o soro antiloxoscélico (SALox). Em relação à forma cutâneo-hemolítica, a soroterapia está indicada a qualquer momento em que for diagnosticada a hemólise. As recomendações para a utilização do antiveneno dependem da classificação de gravidade.

GERAL

- corticosteroides: têm sido rotineiramente empregados no tratamento. A prednisona é a droga de escolha, na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia em crianças e 40-60 mg/dia em adultos, por via oral, durante períodos de cinco a sete dias. O efeito anti-inflamatório dos glicocorticoides deve-se principalmente às alterações sobre o trânsito leucocitário, mais do que sobre as funções dessas células. O pico desse efeito é visto, em torno de seis horas, após a administração de cada dose e desaparece em 24 horas. Em situações nas quais se deseja obter efeito anti-inflamatório máximo, deve-se parcelar a dose. O risco da inibição do eixo hipotálamo-hipofisário suprarrenal é considerado significativo a partir de sete dias consecutivos de prednisona ou equivalente, independentemente da dose. Pacientes com doença psicológica preexistente têm tendência a desenvolver manifestações psiquiátricas e pacientes com predisposição a diabetes podem ter a sua doença desmascarada pelo corticoide, avaliar o risco/benefício da administração do corticoide, especialmente em pacientes com diabetes, úlcera péptica em atividade, hipertensão arterial, glaucoma e hipertireoidismo;
- **analgésico**: são necessários especialmente na primeira semana, quando o quadro inflamatório e a dor são mais importantes. Em geral, a administração de dipirona ou paracetamol é suficiente para o controle da algia. Entretanto, em alguns casos, a dor pode ser muito importante, sendo indicadas drogas como a codeína (15 mg a cada quatro horas), podendo ser associadas à amitriptilina (25 mg ao dia, preferencialmente à noite);
- **anti-histamínico**: está indicado em casos com exantema e prurido. Podem ser utilizadas hidroxizina, loratadina, fexofenadina ou a dexclorfeniramina;
- **antibiótico**: indicado apenas para os casos que evoluem com infecção secundária. Administrar antibiótico com ação sobre microrganismos usuais da flora da pele, como, por exemplo, cefalexina;
- **hidratação**: pacientes com a forma hemolítica devem ser mantidos com boa hidratação, recebendo expansão com cristaloide para manter bom fluxo renal;

- diurético: em caso de hemólise que evolui com oligúria e paciente está adequadamente hidratado, administrar diurético de alça, tipo furosemida.

Nas formas hemolíticas que evoluem com complicação, corrigir alterações eletrolíticas e ácido-básicas, avaliar a necessidade de instituir diálise e reposição de concentrado de hemácias.

TRATAMENTO DA LESÃO DERMONECRÓTICA

Desde o início do quadro local, visto a desvitalização tecidual, o fundamental é manter a lesão limpa, visando prevenir a infecção secundária. O desbridamento da crosta necrótica deve ser realizado apenas quando houver a delimitação da mesma, o que costuma ocorrer após a segunda semana. A retirada da crosta necrótica muitas vezes resulta em úlcera com fibrina, tecido gorduroso desvitalizado, necessitando do uso de desbridamento químico. Em situações em que haja perda tecidual importante, avaliar a necessidade de enxerto ou correção de cicatrizes.

PROGNÓSTICO

Na maioria dos casos (em torno de 95%) o prognóstico é bom nas formas cutâneas leves e moderadas. Entretanto, nas formas cutâneas graves, o paciente pode evoluir com dor importante e lesão extensa, dificultando o retorno para as suas atividades rotineiras. O tempo necessário para cicatrização da úlcera, por segunda intenção, está relacionado à perda tecidual, podendo demorar meses para a cicatrização completa em casos de lesões extensas e profundas. Os óbitos por envenenamento sistêmico são raros.

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- aumentar a ingestão de líquidos;
- evitar o manuseio da lesão;
- não aplicar produtos caseiros sobre a lesão.
- repouso;
- evitar a exposição ao calor (sol, calor do fogão, banhos quentes, outros);
- a aplicação de compressas frias auxilia no alívio da dor;
- limpeza local periódica com água corrente ou solução fisiológica;
- retornar ao serviço médico imediatamente no caso de piora do quadro.

PREVENÇÃO

Considerando que a circunstância mais comum de acidente está relacionada ao hábito de vestir-se e dormir, uma simples mudança de comportamento, inspecionando o vestuário e a roupa de cama, pode reduzir significativamente o número dos acidentes. O ser humano ocupou o espaço onde esses animais viviam na natureza, portanto, tentar restabelecer o equilíbrio ecológico, reintroduzindo os inimigos naturais, como a lagartixa (dentro das residências) e sapos nos quintais, além da redução dos três "As": alimento, acesso e abrigo (entulhos), reduziria o número de aranhas, em especial dentro das residências, e assim o risco de acidentes. Os inseticidas de contato não mostram eficácia, pois a aranha é dotada de um exoesqueleto no qual o produto não se fixa. Além disso, essas substâncias não alcançam as frestas onde a aranha se refugia. O controle químico é assunto polêmico e até o momento não existem estudos conclusivos.

Outras recomendações importantes no controle da aranha marrom: fazer a limpeza periódica da casa, em especial atrás de quadros, frestas, painéis e objetos acumulados; eliminar as teias, onde se encontram ovos e filhotes, usando aspirador, vassoura ou pano úmido; vedar frestas, buracos das paredes, dos assoalhos e forro da casa; consertar rodapés e cantoneiras despregadas; evitar acúmulo desnecessário de caixas, jornais, revistas e outros dentro de casa, assim como materiais de construção e outros nos quintais (Figura 37.8).

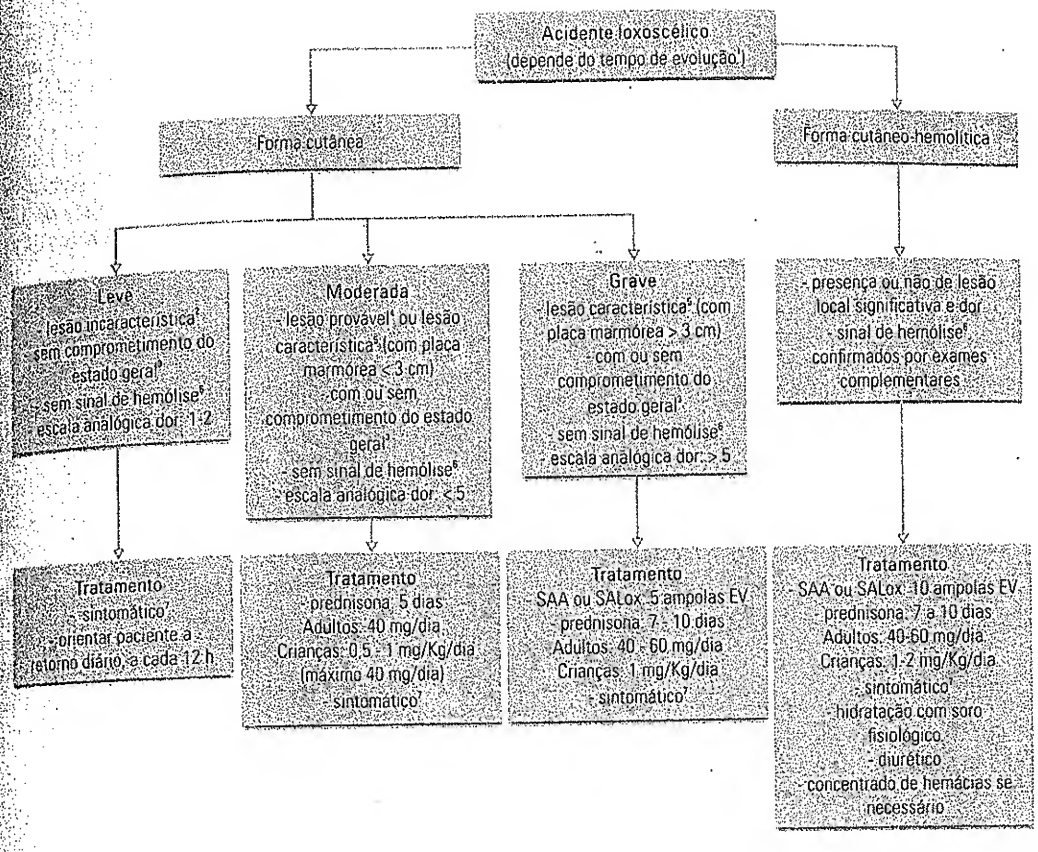


Figura 37.8 Resumo da classificação e tratamento do acidente loxoscélico. SAA: Soro Antiaracnídico; SALox: Soro Antiloxoscélico. EV: Intravenoso. [1] Tempo de evolução: O quadro clínico do loxoscelismo apresenta evolução lenta, deste modo, os pacientes devem ser rigorosamente monitorados e reavaliados a cada 12 horas (nas primeiras 72 horas após a picada) podendo ser reclassificados quanto à gravidade. [2] Lesão incaracteristica: eritema, prurido, bolha de conteúdo seroso com ou sem enduração e dor de pequena intensidade. [3] Alteração do estado geral: cefaleia, febre nas primeiras 24 h, mialgia, náusea, vomito, exantema (*rash*).[4] Lesão provável: presença de eritema, equimose com ou sem enduração, exantema. [5] Lesão característica: eritema, enduração, palidez ou placa marmórea, bolha, necrose. [6] Sinal de hemólise (anemia aguda): palidez cutâneo-mucosa decorrente da anemia, icterícia, urina escura (hemoglobinúria), necessário confirmação laboratorial (reticulócitos, bilirrubina indireta, DHL e hemograma). [7] Sintomático: analgésico, anti-histamínico, corticoide tópico.

REFERÊNCIAS

1. Abdulkader RC, Barbaro KC, Barros EJ, *et al.* Nephrotoxicity of insect and spider venoms in Latin America. Semin Nephrol. 2008 Jul;28(4):373-82.
2. Baldwin GA, Smith DF, Fike SD. Loxoscelism in Canada. Cmaj. 1988 Mar 15;138(6):521-2.
3. Barbaro KC, Cardoso JLC. Mecanismo de ação do veneno de *Loxosceles* e aspectos clínicos do loxoscelismo. In: Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos acidentes. Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, Haddad Junior V, Eds. São Paulo: Savier; 2003. p.160-174.
4. Barbaro KC, Knysak I, Martins R, *et al.* Enzymatic characterization, antigenic cross-reactivity and neutralization of dermonecrotic activity of five *Loxosceles* spider venoms of medical importance in the Americas. Toxicon. 2005 Mar 15;45(4):489-99.

5. Barbaro KC, Lira MS, Araujo CA, *et al.* Inflammatory mediators generated at the site of inoculation of *Loxosceles gaucho* spider venom. Toxicon. 2010 Nov;56(6):972-9.

6. Bravo ML, Oviedo IL, Farias PT, Schenone HF. Estudio de la accion del suero anti-loxoscelico sobre los efectos hemolíticos e ulcero-necroticos produzidos por el veneno de La araña *Loxosceles laeta*. Rev Med Chile. 1994; 122:625-629.

7. Chaim OM, da Silveira RB, Trevisan-Silva D, *et al.* Phospholipase-D activity and inflammatory response induced by brown spider dermonecrotic toxin: endothelial cell membrane phospholipids as targets for toxicity. Biochim Biophys Acta. 2011 Feb;1811(2):84-96.

8. Feitosa L, Gremski W, Veiga SS, *et al.* Detection and characterization of metalloproteinases with gelatinolytic, fibronectinolytic and fibrinogenolytic activities in brown spider (*Loxosceles intermedia*) venom. Toxicon. 1998 Jul;36(7):1039-51.

9. Fischer ML. Utilização do habitat por *Loxosceles intermedia* (Mello Leitão,1934) e *Loxosceles laeta* (Nicolete, 1849) no Município de Curitiba. Uma abordagem experimental sobre aspectos ecológicos e comportamentais. Curitiba, 2002. Tese de Doutorado. Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – Zoologia, Universidade Federal do Paraná.

10. Gomez HF, Greenfield DM, Miller MJ, *et al.* Direct correlation between diffusion of *Loxosceles reclusa* venom and extent of dermal inflammation. Acad Emerg Med. 2001 Apr;8(4):309-14.

11. Guilherme P, Fernandes I, Barbaro KC. Neutralization of dermonecrotic and lethal activities and differences among 32-35 kDa toxins of medically important *Loxosceles* spider venoms in Brazil revealed by monoclonal antibodies. Toxicon. 2001 Sep;39(9):1333-42.

12. Hogan CJ, Barbaro KC, Winkel K. Loxoscelism: old obstacles, new directions. Ann Emerg Med. 2004 Dec;44(6):608-24.

13. Hostetler MA, Dribben W, Wilson DB, *et al.* Sudden unexplained hemolysis occurring in an infant due to presumed *Loxosceles* envenomation. J Emerg Med. 2003 Oct;25(3):277-82.

14. Kusma J, Chaim OM, Wille AC, *et al.* Nephrotoxicity caused by brown spider venom phospholipase-D (dermonecrotic toxin) depends on catalytic activity. Biochimie. 2008 Nov-Dec;90(11-12):1722-36.

15. Lucato RV, Jr., Abdulkader RC, Barbaro KC, *et al.* *Loxosceles gaucho* venom-induced acute kidney injury--in vivo and in vitro studies. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(5):e1182.

16. Luciano MN, da Silva PH, Chaim OM, *et al.* Experimental evidence for a direct cytotoxicity of *Loxosceles intermedia* (brown spider) venom in renal tissue. J Histochem Cytochem. 2004 Apr;52(4):455-67.

17. Machado JC, Danoso L, Cardoso JLC. Lesões necrótico-degenerativas das glândulas sudoríparas como componente peculiar das lesões cutâneas histopatológicas observadas em casos de loxoscelismo humano acidental. Mem Inst Butantan 1978/79;42/43:21-26.

18. Málaque CMS, Ori M, Santos SA, Andrade DR. Production of TNF-α by primary cultures of human keratinocytes challenged with *Loxosceles gaucho* venom. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1999; 41:179-182.

19. Málaque CMS, Castro-Valencia JE, Cardoso JLC, França FOS, Barbaro KC, Fan HW. Clinical and epidemiological features of definitive and presumed loxoscelism in São Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop. Sao Paulo. 2002; 44:139-143.

20. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes Por Animais Peçonhentos. Brasília, Fundação Nacional de Saúde. Ministério da Saúde, 1998.

21. Pauli I, Minozzo JC, da Silva PH, *et al.* Analysis of therapeutic benefits of antivenin at different time intervals after experimental envenomation in rabbits by venom of the brown spider (*Loxosceles intermedia*). Toxicon. 2009 May;53(6):660-71.

22. Rosenfeld, G.; Nahas, L.; Cillo, D.; Fleury, C. Envenenamentos por serpentes, aranhas e escorpiões. In: Prado, FC editor. Atualização Terapêutica, Rio de Janeiro: Livraria Luso Espanhola e Brasileira. 1957: 931-944.

23. Secretaria Municipal de Saúde. Protocolo Técnico Acidentes Loxoscélicos. Protocolo Técnico e Fluxo de Atenção em Curitiba. Curitiba/2002.

24. Senff-Ribeiro A, Henrique da Silva P, Chaim OM, *et al.* Biotechnological applications of brown spider (*Loxosceles genus*) venom toxins. Biotechnol Adv. 2008 May-Jun;26(3):210-8.

25. Sezerino UM, Zannin M, Coelho LK, *et al.* A clinical and epidemiological study of *Loxosceles* spider envenoming in Santa Catarina, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1998; 92:546–548.

26. da Silva PH, da Silveira RB, Appel MH, *et al.* Brown spiders and loxoscelism. Toxicon. 2004 Dec 1;44(7):693-709.

27. Cabrerizo S, Docampo PC, Cari C, Ortiz de Rozas M, Díaz M, De Roodt A, Curci O. Loxoscelismo: epidemiología y clínica de una patología endémica en el país. Arch Arg Pediatr. 2009; 107:152-159. Review.

28. Swanson DL, Vetter RS. Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. N Engl J Med. 2005 Feb 17;352(7):700-7.

29. Swanson DL, Vetter RS. Loxoscelism. Clin Dermatol. 2006 May-Jun;24(3):213-21.

30. Tavares FL, Sousa-e-Silva MC, Santoro ML, *et al.* Changes in hematological, hemostatic and biochemical parameters induced experimentally in rabbits by *Loxosceles gaucho* spider venom. Hum Exp Toxicol. 2004 Oct;23(10):477-86.

31. Tavares FL, Peichoto ME, Rangel Dde M, *et al. Loxosceles gaucho* spider venom and its sphingomyelinase fraction trigger the main functions of human and rabbit platelets. Hum Exp Toxicol. 2011 Oct;30(10):1567-74.

32. Thelma Larocca Skare. Glicocorticoides. In: Reumatologia – Princípios e Prática. São Paulo: Guanabara Koogan, Segunda Edição, 2007. p. 63-68.

33. Trevisan-Silva D, Gremski LH, Chaim OM, *et al.* Astacin-like metalloproteases are a gene family of toxins present in the venom of different species of the brown spider (*genus Loxosceles*). Biochimie. 2010 Jan;92(1):21-32.b

34. Vetter RS, Bush SP. Chemical burn misdiagnosed as brown recluse spider bite. Am J Emerg Med. 2002 Jan;20(1):68-9.

35. Zanetti VC, da Silveira RB, Dreyfuss JL, *et al.* Morphological and biochemical evidence of blood vessel damage and fibrinogenolysis triggered by brown spider venom. Blood Coagul Fibrinolysis. 2002 Mar;13(2):135-48.

M
causa
norm
notifi
criçã
ter er
forma
ao pr
racter
O
sos fis
nervo
Se
de In
que re
tros de
xicaçã
casos

MEF

A
mais a
é o úr
é inoc
químic
gyrum
na nal
sais in

Mercc

Mercúrio e outros Metais 38

Amilton Cabral Júnior
David Albanez Campos

Metais pesados são substâncias com densidade superior a 7 g/cm³ e bioacumuláveis. São causadores de intoxicações agudas ou crônicas, normalmente ocupacionais – apesar de serem notificados apenas 18,8% dos casos nessa descrição no Brasil. São substâncias comuns de se ter em casa, porém em concentrações baixas ou formas pouco tóxicas. O mais alto risco é devido ao processo de industrialização, poluição e à característica de bioacumulação dessas substâncias.

Os metais interferem numa miríade de processos fisiológicos, entre eles as funções dos sistemas nervoso central, hematopoiético, hepático e renal.

Segundo os dados de 2009 do Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas (SINITOX), que reúne dados de intoxicação fornecidos por centros de Toxicologia do Brasil (parcial), os casos de intoxicação por metais correspondem a apenas 0,32% dos casos registrados, porém a 0,5% dos casos de mortes.

MERCÚRIO

A intoxicação por mercúrio é provavelmente a mais antiga das doenças profissionais. O mercúrio é o único metal líquido à temperatura ambiente, é inodoro e volatiliza facilmente. Seu símbolo químico (Hg) é derivado da palavra grega *hydrargyrum*, que significa água de prata. É encontrado na natureza de três formas: mercúrio elementar, sais inorgânicos de mercúrio e mercúrio orgânico.

É descrito o uso do mercúrio desde a Era Pré-Histórica como constituinte de tintas, pinturas faciais e cerâmicas. Além disso, sua mineração data de mais de três séculos.

Bernardino Ramazzini, pai da Medicina do Trabalho, em seu livro "As Doenças dos Trabalhadores", de 1700, relata quadro de mercurialismo: "[...] por não ter tido cuidado com as emanações do mercúrio, primeiramente ficou caquético, com rosto pálido, a face cadavérica, os olhos inchados, sentia dispneia e apresentava confusão mental [...]".

Entre os surtos historicamente importantes destaca-se o ocorrido na Inglaterra. Os fabricantes de chapéus de feltro expostos ao mercúrio utilizado no processo de feltração desenvolveram tremores e distúrbios psiquiátricos conhecido como "loucura dos chapeleiros".

Na primeira metade da década de 50 o consumo de peixes contaminados com mercúrio proveniente da descarga industrial na baía de Minamata (Japão) produziu quadro predominantemente neurológico nos habitantes da região, conhecido como doença de Minamata.

A maior epidemia ocorreu no Iraque, em 1973, com a ingestão de pães feitos com cereais tratados com mercuriais. O uso terapêutico do mercúrio tem sido substituído progressivamente ao longo dos tempos. Era largamente utilizado como antissifilítico, diurético e catártico.

As fontes de mercúrio são numerosas, como ilustrado no Quadro 38.1.

Quadro 38.1 Resumo de mercurialismo

Mercúrio	Elementar	Inorgânico	Orgânico
Fontes	Instrumentos de medição Amálgama odontológico Lâmpadas fluorescentes, neon Extração ouro e prata Tintas Laboratório fotográfico Componentes elétricos Indústria papel Joias	Agentes antisifilíticos Produção acetaldeído Indústria cosméticos/perfumes Explosivos Desinfetantes Conservantes de madeira Prateação de espelhos Indústria tintas Preparo e conservação couro/peles animais	Antisséptico Inseticidas Fungicidas Herbicidas Conservação de sementes Catalisador Conservação de madeira Indústria de papel
Absorção	Inalação (não absorvido pelo trato gastrintestinal)	Inalatória, digestiva e cutânea	Inalatória, digestiva e cutânea
Excreção	Renal e intestinal	Renal e intestinal	Intestinal
Sinais e sintomas (intoxicação aguda)	Irritação das vias aéreas, tosse, dispnéia, bronquite, fraqueza, gosto metálico, vômito, diarréia, irritação cutânea, distúrbios vs. neuropsiquiátricos e IRA Pneumonite intersticial e edema agudo de pulmão na intoxicação maciça Injeção intravenosa: embolia pulmonar	Corrosão e necrose mucosa do trato gastrintestinal (acidente caustico) Dor abdominal, diarréia hemorrágica, vômitos Choque hipovolêmico, óbito	SNC: distúrbios visuais (escotomas, diplopia, redução campo visual, cegueira), alteração do estado mental, sinais extrapiramidais, perda da audição, parestesia e convulsão Dermatite e queimadura
Sinais e sintomas (intoxicação crônica)	SNC: tremores, ataxia, insônia, alterações personalidade TGI: estomatite, diarréia, gastroduodenite, gengivite Tríade clássica: gengivite, tremores, alteração de personalidade	Nefrotoxicidade, gengivite, ptialismo Acrodinia (eritema de extremidade, face e tórax, diaforese, taquicardia e fotofobia)	Quadros agudo e crônico semelhantes
Exames (não determinado dosagem sérica, hemograma, provas função hepática, dosagem urina, radiografia de tórax)	Dosagem urinária	Dosagem sérica Endoscopia digestiva alta	Dosagem sérica
Tratamento	Dimercaprol: esquema terapêutico: dose de 3,0 a 4,0 mg/kg por via intramuscular de quatro em quatro horas nos dois primeiros dias e depois de 12/12 horas, durante 10 dias (contraindicado em intoxicações por alquil-mercúrio (mercúrio orgânico) D-penicilamina: esquema terapêutico: 250 mg VO de seis em seis horas e, para criança, de 20 a 30 mg/kg, durante uma a duas semanas. Na intoxicação por mercúrio orgânico é indicado o uso de penicilamina na dose de 2 g/dia		

FARMACOLOGIA

Por apresentarem aspectos toxicológicos distintos, as formas químicas do mercúrio serão analisadas separadamente, para melhor entendimento.

O mecanismo de toxicidade do mercúrio se deve à sua ligação covalente com grupamentos sulfidrilas das proteínas e enzimas, interferindo no metabolismo e na função celular.

As formas elementar e orgânica do mercúrio atravessam a barreira hematoencefálica e placentária. O mercúrio tem efeito teratogênico sobre o feto.

Existem trabalhos experimentais mostrando que o mercúrio também atua ativando o sistema nervoso simpático, elevando o nível de catecolaminas séricas.

Mercúrio Elementar ou Metálico (Hg)

A absorção dessa forma ocorre principalmente pela inalação de vapores do mercúrio líquido. Trata-se de intoxicação frequente nos garimpeiros que não usam equipamentos de proteção. Quando chega aos pulmões, parte do mercúrio elementar é oxidado a mercúrio bivalente pela catalase das hemácias e, em seguida, fixa-se às proteínas. A absorção pelo trato gastrintestinal é desprezível. Assim, a ingestão acidental do mercúrio de termômetro, relativamente frequente em crianças, é considerada atóxica, desde que não haja alteração intestinal local. Os rins e o cérebro correspondem aos locais de mais deposição do mercúrio metálico. A excreção ocorre, principalmente, por via renal e intestinal. A meia-vida biológica pode variar de 35 a 90 dias. O limite de tolerância no ambiente ocupacional é de até 0,04 mg/m³ de ar em 48 horas de trabalho/semana. Se a concentração estiver acima desse nível, o ambiente é tido como insalubre.

Sais Inorgânicos de Mercúrio

Os sais inorgânicos de mercúrio apresentam-se em duas formas:

- mercurosos (Hg^{+}), por exemplo: cloreto mercuroso (calomelano);
- mercúrico (Hg^{++}), por exemplo: cloreto de mercúrio (mais conhecido como bicloreto de mercúrio). É a forma mais tóxica e corrosiva do mercúrio.

São absorvidos por via inalatória, digestiva e cutânea. Em torno de 2 a 10% do conteúdo ingerido são absorvidos e o restante se liga às mucosas. É transportado no sangue pelas proteínas plasmáticas e pelas hemácias. Concentram-se principalmente nos rins. Apresenta excreção renal e intestinal, podendo ser eliminado através da pele, saliva e suor. Não atravessam facilmente a barreira hematoencefálica ou a placenta. A meia-vida biológica situa-se entre 40 e 60 dias. A dose tóxica dos sais inorgânicos é de 50 a 100 mg e a dose letal de 150 a 500 mg.

Mercúrio Orgânico

Representa um grupo diversificado de compostos, sendo os alquis-mercúrios os mais perigosos. O protótipo desse grupo é o metil-mercúrio. Absorção se dá pela via inalatória, digestiva e cutânea, dependendo da volatilidade, solubilidade e concentração do composto. Por ser mais lipossolúvel, é facilmente absorvido pelo trato gastrintestinal e é menos irritante que os sais inorgânicos. O metil-mercúrio é transportado em grande parte pelas hemácias. Apresenta como órgão-alvo principal o sistema nervoso central, especialmente o córtex occipital e o cerebelo. Atravessa a barreira placentária, acumulando-se no cérebro fetal. É excretado na bile, podendo sofrer recirculação entero-hepática. Pode ser eliminado pelo leite materno. A meia-vida biológica média é de 70 dias, variando de 40 a 105 dias.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Intoxicação por Mercúrio Elementar

Intoxicação Aguda

A inalação do vapor de mercúrio pode produzir irritação de vias aéreas, com tosse, dispneia, dor pleurítica e bronquite. Pneumonite intersticial e edema agudo de pulmão não cardiogênico podem ocorrer na exposição maciça. A ingestão do mercúrio líquido não é considerada tóxica, pois a taxa de absorção é insignificante (menos de 0,01%). Sendo assim, a ingestão, por exemplo, do conteúdo de um termômetro não representa risco para o indivíduo. Apesar de pouco comum, a injeção intravenosa pode levar à embolia pulmonar. A injeção subcutânea pode produzir inflamação local e sinais de intoxicação sistêmica leve. Além disto, é possível acontecer fraqueza, gosto metálico, vômito, diarreia, irritação cutânea, distúrbios neuropsiquiátricos e insuficiência renal aguda.

Intoxicação Crônica

O órgão-alvo é o sistema nervoso central e manifesta-se por meio de tremores (sinal mais comum), ataxia, insônia e alterações da personalidade. A tríade clássica consta de gengivite, tremor e eretismo psíquico (distúrbio de personalidade). Além disso, são encontradas alterações no trato gastrintestinal, como estomatite, diarreia e gastroduodenite. Pode haver distúrbios renais com presença de proteinúria. É possível o desenvolvimento de bócio, taquicardia, sudorese profusa, irritação cutânea e anorexia.

Intoxicação por Mercúrio Inorgânico

Intoxicação Aguda

A ingestão de sais inorgânicos pode provocar corrosão e necrose da mucosa do trato gastrintestinal. As manifestações são dor abdominal, diarreia hemorrágica e vômitos. Pode evoluir rapidamente com choque hipovolêmico e óbito. A insuficiência renal é achado frequente, assim como a colite hemorrágica.

Intoxicação Crônica

Resulta da inalação crônica, principalmente em ambiente ocupacional. Pode causar nefrotoxicidade, gengivite com linha gengival acinzentada, ptialismo e outras lesões, inclusive dos dentes.

A acrodinia é uma síndrome atribuída à possível hipersensibilidade ao mercúrio, que é caracterizada por eritema de extremidade, de face e de tórax, diaforese, taquicardia e fotofobia.

Intoxicação por Mercúrio Orgânico

Para os alquis-mercúrios, as manifestações agudas e crônicas são semelhantes, diferenciando-se apenas pelo início dos sintomas. Há predomínio de anormalidades do sistema nervoso central evidenciadas por distúrbios visuais (escotoma, diplopia, diminuição do campo visual e cegueira), alterações motoras (tremores musculares, disartria), alteração do estado mental, sinais extrapiramidais, perda da audição, parestesia e convulsão. Pode causar também dermatite e queimadura.

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico das intoxicações por mercúrio é baseado na história clínico-epidemiológica do paciente e pelos achados laboratoriais. Para a confirmação da intoxicação mercurial o laboratório é imprescindível.

A forma química do mercúrio influencia na interpretação dos resultados. Além disso, a correlação dos níveis laboratoriais do mercúrio e seus efeitos não é absoluta, principalmente se houver lesão renal. Portanto, o Quadro 38.2 deve ser visto como uma orientação geral.

Na intoxicação aguda por mercúrio elementar e inorgânico, sua dosagem sanguínea deve ser feita, em geral, até o terceiro dia, devido à distribuição para outros tecidos, ao contrário dos organomercuriais, que permanecem mais tempo no sangue.

Quadro 38.2 Interpretação da análise laboratorial de mercúrio

Forma química	Amostra	Valor	Interpretação	Sinais/sintomas
Mercúrio elementar e inorgânico	Urina	Até 5 mcg/l	Normal	Nenhum
		20-100 mcg/l	Elevado	Alterações detectadas por testes: ↓ da condução nervosa e ↓ atividade cerebral
		100-500 mcg/l	Elevado	Distúrbios do sistema nervoso, alterações da função renal
		> 500 mcg/l	Elevado	Nefrite, gengivite e distúrbios evidentes do sistema nervoso central
Todas as formas	Sangue	Até 5 mcg/l	Normal	Nenhum
Mercúrio orgânico	Sangue	50-200 mcg/l	Elevado	Sintomatologia leve
	Sangue	> 1.000 mcg/l		Lesão cerebral leve

Fonte: Modificado do artigo da American Family Physician, 1992.

Outros exames necessários na avaliação inicial e de acompanhamento da intoxicação por mercúrio incluem: hemograma, ionograma, função renal, gasometria arterial, estudo radiológico e a dosagem diária de mercúrio. A endoscopia digestiva está indicada nos casos de ingestão de sais inorgânicos corrosivos.

TRATAMENTO

Toda e qualquer intoxicação é um trauma e, por conseguinte, deve ser tratada dessa forma. É fundamental saber que as medidas suportivas são tão importantes quanto o tratamento específico da intoxicação.

A descontaminação deve incluir a remoção de roupa contaminada, lavagem de pele e olhos, identificando as possíveis fontes de reexposição. A lavagem gástrica cuidadosa pode ser realizada, exceto no caso de agentes corrosivos, como o mercúrio inorgânico.

A diurese forçada com infusão de grandes volumes de líquidos diminui a concentração de mercúrio nos rins, exceto o mercúrio orgânico. Entretanto, deve-se ter cuidado nas intoxicações por mercúrio elementar, que podem evoluir com edema pulmonar não cardiogênico, que será agravado pela hiperidratação.

O uso de resinas de politióis parece aumentar a excreção intestinal de organomercuriais. A hemodiálise ou a diálise peritoneal devem ser usadas no caso de insuficiência renal e removem também o complexo mercúrio-dimercaprol.

Não está comprovada a eficácia do carvão ativado para intoxicações por metais.

PROGNÓSTICO

O prognóstico dos pacientes é reservado, especialmente para os casos de intoxicação por organomercuriais e nos acidentes caústicos com sais inorgânicos. Os danos neurológicos geralmente são permanentes após exposição ao metil-mercúrio. Também é possível a ocorrência de fibrose pulmonar após pneumonite nos casos de exposição a vapores de mercúrio.

CÁDMIO

O cádmio é um metal pesado, de alta toxicidade, descoberto em 1815 em minérios contendo carbonato e zinco. Encontra-se amplamente distribuído na atmosfera e solo pela extração mineral, queima de combustíveis fósseis e do consumo de tabaco. As vias de contaminação desse metal no organismo ocorrem através da via inalatória e pela ingestão de alimentos contaminados.

É usado atualmente como componente de baterias de níquel-cádmio, porém são encontrados como parte das impurezas em áreas de extração mineral.

Ele não faz parte dos elementos essenciais ao organismo, contudo, pode atuar ocupando os sítios moleculares de metais de grande importância fisiológica, como o cálcio e o zinco.

O cádmio se acumula de preferência no fígado e nos rins e raramente se deposita em outros tecidos, embora possa ser encontrado no baço, pulmão, pâncreas. Ele possui toxicidade elevada devido à sua longa meia-vida, de 10 a 30 anos.

A intoxicação crônica foi inicialmente observada em meados de 1940, na Suécia, na produção de baterias alcalinas, e seus sintomas foram similares aos registrados em algumas áreas mineradoras do Japão, onde foi chamada de doença de Itai-Itai. A agência de proteção ambiental dos Estados Unidos conferiu ao cádmio a sétima posição do *ranking* das 20 substâncias mais perigosas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pneumonite

A lesão pulmonar ocorre pela inalação de altos teores de vapores de óxido de cádmio, que pode mimetizar a febre do vapor metálico (*metal fume fever*), doença de acometimento autolimitado, que se resolve após alguns dias, causada pela inalação de alguns vapores de metais, entretanto, a pneumonite causada pelo cádmio piora progressivamente em insuficiência respiratória, hipóxia e morte. Relatos de casos afirmam que os sintomas como febre, tosse e sibilos surgem entre seis e 12 horas.

Dessa maneira, o paciente pode se apresentar, à admissão, assintomático e sem alterações radiológicas, mas com o passar das horas há queda do padrão respiratório, diminuição da saturação de oxigênio e radiografia de tórax sugestiva de preenchimento alveolar. Dor abdominal, hemoptise, edema pulmonar não cardiogênico e cianose também são observados.

O paciente geralmente vai a óbito em cinco dias e aqueles que sobrevivem permanecem portadores de doença pulmonar obstrutiva restritiva.

Sais de Cádmio

A intoxicação pelo cádmio é mais comum pela via inalatória, entretanto, alguns relatos de ingestão de sais do metal (cloridrato e iodeto) podem se apresentar com náuseas, vômitos persistentes, hipersalivação associada a engasgos, cólicas abdominais e diarreia. Estudo de autópsia revelou necrose hemorrágica do trato gastrintestinal.

Intoxicação Crônica

O principal achado é a proteinúria (proteína de baixo peso molecular), associada à diminuição da função renal, hipercalciúria, aminoacidúria, fosfatúria e glicosúria, semelhante à síndrome de Fanconi. A intensa perda de fósforo e cálcio leva à osteomalacia e a elevado índice de nefrolitíase.

Alterações pulmonares restritivas e obstrutivas ocorrem nos pacientes expostos por longos períodos a baixas doses de cádmio. Hepato e neurotoxicidade são pouco comuns.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A dosagem do cádmio urinário, seja em amostra única ou em proteína de 24 horas, é a principal medida da exposição crônica e recente. Nas crônicas, os níveis começam a se elevar após seis meses. Em caso de alteração uma nova amostra deve ser realizada, devido à grande distribuição do metal na natureza.

O cádmio sanguíneo pode ser usado nas intoxicações recentes, a meia-vida dele no sangue é de dois a três meses.

Medidas de beta-2 microglobulina e do cálcio na urina também podem revelar alterações renais induzidas pelo metal, embora outras doenças possam alterar tais exames laboratoriais.

TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO AGUDA

O tratamento baseia-se na estabilização dos sinais vitais, mantendo a via aérea pérvia, padrões de circulação e oxigenação adequados. A lavagem gástrica deve ser realizada, assim que possível, nos casos de ingestão de sais de cádmio. O carvão ativado, apesar de não possuir comprovação na literatura, pode ser usado desde que não haja contraindicação.

A corticoterapia, nos casos de lesões pulmonares devido à inalação, é utilizada na maioria dos estudos, sem comprovação terapêutica na literatura até o momento.

O uso de quelantes ainda permanece controverso, não há algum que possua benefício.

ALUMÍNIO

O alumínio (Al) é um metal amplamente distribuído e presente na terra, representando 8% do total dos minerais, e não se apresenta na forma pura. Está frequentemente associado a silicatos, hidróxidos, fosfatos e sulfatos.

É usado como fungicida e rodenticida (fosfatos), antiácidos (hidróxidos), nas soluções de diálise usadas no passado, como componente de utensílios domésticos, na nutrição parenteral e nos quelantes de fósforo à base de alumínio. É importante salientar que medicamentos à base de citrato podem facilitar a absorção do alumínio.

FARMACOLOGIA

As principais vias de absorção do metal são o trato gastrintestinal (TGI), a pele, oral e o epitélio nasal, o que facilita a intoxicação no sistema nervoso central (SNC) pelo transporte axonal. Após a absorção, o alumínio se liga principalmente à transferrina e pode se acumular nos ossos, glândulas paratireoides, SNC e rins.

A excreção é predominantemente renal, apenas 3% do metal são eliminados pela via biliar.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os doentes renais crônicos (DRC) são um grupo de pacientes que durante um período no passado estiveram sob alto risco de se intoxicar pelo alumínio. Era muito comum o uso de quelantes de fósforos à base de alumínio para o tratamento de hiperfosfatemia grave. Hoje em dia, tais quelantes têm seu uso desestimulado. A intoxicação parenteral pelo líquido da diálise, que continha no passado concentrações mais elevadas de alumínio, também era importante forma de contato com o metal.

A intoxicação alumínica pode cursar com anemia hipocrômica e microcítica, com consequente queda nos níveis do hematócrito.

A neurotoxicidade aguda (agitação, confusão mental, mioclonia e convulsão) e a encefalopatia dialítica, que ocorrem de maneira insidiosa e se manifestam com distúrbios da marcha e fala, apraxia motora, alucinações auditivas e visuais, são as manifestações neurológicas da intoxicação. Elas acontecem preferencialmente nos pacientes dialíticos ou naqueles com disfunção renal em fase pré-dialítica e que entram em contato com alumínio.

A doença óssea relacionada ao alumínio (osteomalácia e doença óssea adinâmica) tem diminuído na população dialítica após as mudanças na concentração do alumínio no líquido dialítico e nos quelantes de fósforo.

A exposição ocupacional a poeiras de alumínio causa irritação das vias aéreas, tosse, broncoespasmo, fibrose pulmonar, astenia, pneumotórax espontâneo, configurando a doença de Shaver.

PROPEDÊUTICA COMPLEMENTAR

A dosagem do alumínio sérico pode ser útil para revelar uma exposição aguda, sendo sua eficácia questionável por não refletir a carga tecidual precisa.

Hemograma completo, função renal, íons, gasometria arterial e radiografia de tórax podem ser realizados para avaliação da intoxicação; demais exames serão solicitados de acordo com o quadro clínico.

TRATAMENTO

Suporte cardiorrespiratório deve ser a primeira medida garantida ao paciente, que deve ser mantido em observação até estabilização dos sinais vitais.

BÁRIO

O bário é encontrado na natureza como cátion bivalente em combinação com outros elementos e é usado em procedimentos radiológicos (sulfatos), pesticidas (cloretos, carbonatos e hidróxidos), na fabricação de fogos de artifício (cloretos) e de cerâmica (carbonatos).

A intoxicação pelo bário se dá após a ingestão de seus sais e é considerada pouco comum.

FARMACOLOGIA

A cinética do bário é a mesma para seus sais e bases solúveis (cloreto, nitrato, carbonato, sulfeto, hidróxido). Sua absorção vai depender do composto ingerido, mas varia entre 30 e 50% pela via intestinal, com eliminação predominantemente fecal (90%).

Não é um composto metabolizado e deposita-se principalmente no esqueleto. A meia-vida de eliminação pode variar de 3,6 a 1.033 dias.

O sulfato de bário, composto insolúvel, usado como contraste radiopaco, não é absorvido no trato gastrintestinal (TGI) em condições habituais, porém pode ser parcialmente absorvido em caso de lesão do TGI ou constipação intestinal. Espera-se que o sulfato de bário não exerça efeitos tóxicos ao organismo humano.

Alguns compostos, como o nitrato e o hidróxido, são irritantes locais (pele, pulmões, TGI).

MANIFESTAÇÕES CLINICAS

Os sinais e sintomas relacionam-se aos compostos solúveis de bário, já que somente eles são absorvíveis pelo organismo em condições habituais.

De duas a três horas após a ingestão os pacientes manifestam hipersalivação, dor abdominal intensa em cólica associada a aumento do peristaltismo, vômitos incoercíveis e diarreia aquosa.

Observam-se também parestesia perioral e nas extremidades, midríase, ansiedade, cefaleia, confusão mental, mioclonias, trismo, convulsões e hipertensão. Arritmias (contrações ventriculares prematuras, alargamento do intervalo QT, taquicardia, fibrilação ventricular e assistolia) podem ocorrer como alterações cardíacas.

As manifestações musculares são itens marcantes nessa intoxicação. O paciente apresenta hiporreflexia ou arreflexia tendinosa, paralisia flácida que se inicia nas extremidades superiores e inferiores e que pode evoluir para quadriplexia em algumas horas ou que se completa no segundo dia de intoxicação. A sensibilidade é preservada.

Na maioria dos casos tais sintomas desaparecem após 24 horas e a alta hospitalar pode ser dada em 48 horas, entretanto, em alguns casos, a sintomatologia muscular pode persistir por mais de uma semana. O prognóstico a longo prazo é favorável.

Outra alteração importante é a hipocalemia grave, a ingestão de 0,8 a 1,5 grama de compostos solúveis de bário pode levar à redução do K^+ sérico associada à paralisia muscular.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com doenças infecciosas, metabólicas e neurológicas, entre elas o envenenamento pela substância ciguatera em peixes, o envenenamento paralítico e neurotóxico pela toxina presente no peixe baiacu, botulismo, difteria, paralisia periódica hipocalêmica familiar, paralisia tireotóxica periódica, síndrome de Guillain-Barré e gastrenterite.

PROPEDÊUTICA COMPLEMENTAR

A radiografia de abdome pode sugerir a existência do ión no TGI, devido à sua radiopacidade.

A dosagem sérica do metal pode ser útil para confirmar a intoxicação.

Outras exames laboratoriais, como hemograma completo, função renal e hepática, gasometria arterial, íons (especialmente o potássio), creatinofosfoquinase, TSH total, são recomendados para avaliação do quadro clínico, além de auxiliar no diagnóstico diferencial. O eletrocardiograma deve ser solicitado para avaliação cardiovascular.

TRATAMENTO

O tratamento inicial baseia-se na manutenção dos sinais vitais a partir do suporte cardiorrespiratório adequado, seguida por descontaminação gástrica através do uso de sonda nasogástrica (SNG) em até duas horas após a ingestão. O carvão está contraindicado, pois não adsorve o metal.

Pode ser administrado o sulfato de sódio ou de magnésio através da SNG. Essas duas soluções transformam a solução ingerida no composto insolúvel, sulfato de bário, impedindo sua absorção pelo TGI.

A correção da hipocalemia deve ser feita pelda reposição do K^+ e as arritmias devem ter tratamento específico para cada caso.

A hemodiálise ainda permanece controversa na literatura, entretanto, pode ser usada nos casos graves que não respondem ao tratamento usual, como nas arritmias e hipopotassemia refratárias.

NÍQUEL

O níquel foi isolado pela primeira vez por Cronsted, em 1751, e é encontrado como minério em combinação com enxofre, oxigênio, antimônio, arsênio ou sílica. É amplamente usado na confecção de ligas metálicas, sendo o aço inoxidável a principal delas, além de ter largo uso na indústria automotiva, na fabricação de baterias de níquel-cádmio e nas pilhas alcalinas.

A forma específica do metal depende das fontes de sua emissão, assim, em áreas urbanas, onde há mais prevalência de processos de incineração e combustão, são comuns o óxido, sulfato e o níquel metálico; já o tetracarbonila de níquel é encontrado em áreas de refinamento de petróleo e é altamente volátil.

FARMACOLOGIA

Ele entra no organismo humano através da absorção dérmica, inalatória ou oral e sua capacidade de absorção depende da sua solubilidade em água. É encontrado no organismo em pequenas quantidades na forma divalente, ligado a macroglobulina, albumina e aos ligantes ultrafiltráveis, sendo capaz de atravessar a placenta.

O níquel, quando absorvido pela via inalatória, permanece acumulado no pulmão e apenas 20 a 35% dele é absorvido para o sangue. Seus níveis aumentam com a idade, tendo o sulfato de níquel como o principal intoxicante dessa via.

Em estudos de autópsia, ele foi encontrado depositado no pulmão, rins, coração, tireoide, adrenais e, em trabalhadores expostos, na mucosa nasal.

A eliminação é principalmente renal e tem meia-vida de 17 a 39 horas. Nas fezes é encontrada grande parte do metal que não foi absorvido pelo TGI; estudos indicam que a via biliar tem importância na sua eliminação.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pode-se dividir a intoxicação por níquel em manifestações dermatológicas e não dermatológicas.

Manifestações não Dermatológicas

O níquel carbonila é considerado o mais tóxico entre os compostos do metal e, devido à sua alta capacidade de volatização, relaciona-se a afecções do sistema respiratório, como tosse, dispneia, broncoespasmo, cianose, pneumonite eosinofílica, podendo chegar à insuficiência respiratória. Outros sintomas associados foram cefaleia, vômitos, náuseas, fraqueza, dores epigástricas e retroesternais.

A inalação de poeiras de níquel pode levar a doenças crônicas do trato respiratório, como rinite hipertrófica, sinusite, polipose nasal, anosmia e perfuração do septo nasal. Da mesma maneira, a exposição a altas concentrações pode levar à disfunção tubular, com aumento da excreção renal de Beta 2-microglobulina e N-acetil-glucosaminidase.

Dermatite

A alergia pelo níquel é uma das mais comuns dermatites de contato e se manifesta após contato cutâneo com o metal, presente em *piercings*, joias e fechos de roupas. Apresenta-se como micropapúlas eritematosas que podem tender à liquenificação.

Outro tipo de reação alérgica ocorre após o contato sistêmico, seja após ingestão ou inalação, em um indivíduo já sensibilizado. Nesses casos, pode haver erupções cutâneas simétricas nas flexuras do cotovelo, pálpebras, região cervical e na face, podendo se tornar disseminada.

EXAMES COMPLEMENTARES

Leucocitose, elevação de enzimas hepáticas, proteinúria, alteração da função renal e hiperglicemia são alterações laboratoriais que podem acontecer.

Nos casos de acometimento pulmonar, a radiografia de tórax e avaliação gasométrica podem ser úteis e mostrar alterações sugestivas de queda da função respiratória.

TRATAMENTO

O tratamento baseia-se na estabilização dos sinais vitais, provendo adequado suporte respiratório e hemodinâmico. A remoção do fator causador da alergia deve ser imediato, assim, deve-se afastar o paciente que esteja em contato respiratório ou descontaminar a pele acometida.

Oxigenioterapia e até mesmo suporte ventilatório invasivo pode ser realizado nos casos de acometimento pulmonar; broncodilatadores e corticoterapia podem também ser usados.

A quelação é comumente realizada pelo DCC (*diethyldithiocarbamate*).

17 CROMO

O cromo (Cr) é o sexto elemento mais abundante na crosta terrestre, encontrado em vários estados de oxidação, principalmente em +2, +3 e +6, e não se manifesta na sua forma pura. Está comumente associado a óxidos, cloretos e ao enxofre. É amplamente usado na galvanoplastia, na indústria química, metalurgia, na constituição de ligas metálicas de ferro e níquel, na produção de pigmentos esverdeados e explosivos.

Os trabalhadores são o grupo mais propenso a esse tipo de intoxicação.

FARMACOLOGIA

A absorção verifica-se através do trato gastrintestinal (TGI) em 0,5 a 2% e é considerada baixa pela via pulmonar e dermatológica. Os compostos com estado de oxidação +6 que são ingeridos são reduzidos a +3 pelo organismo e se distribuem amplamente pelo corpo, principalmente rins e fígado.

A excreção acontece 90% pela via urinária, com tempo de meia-vida de 15 a 41 horas (Cr^{+6}); aproximadamente 10% são eliminados pela via biliar.

MANIFESTAÇÕES CLINICAS

A intoxicação aguda leva a hemorragias do TGI (podendo levar à perfuração intestinal em alguns casos). Náuseas, vômitos, necrose hepática e pancreática, falência renal (necrose tubular aguda), distúrbios de coagulação, acidose lática, hipercalemia e uremia podem ocorrer.

Na pele os compostos Cr^{+6}, que são altamente corrosivos, induzem ulcerações, reações alérgicas e irritações. As úlceras desenvolvem-se em áreas de mucosa, como na região nasal, e em regiões de abrasões cutâneas. Têm geralmente 2 a 4 mm de diâmetro, com bordas elevadas e fundo escavado; infecções secundárias podem existir.

A inalação de névoas contendo Cr^{+6} pode levar à irritação de membranas mucosas, coriza, irritação da região faringeana e broncoespasmos. A exposição ao Cr é um causa de asma ocupacional. A perfuração de septo nasal é um achado clássico em trabalhadores expostos cronicamente ao Cr.

PROPEDÊUTICA COMPLEMENTAR

O paciente deve ter sua função hepática e renal monitorada, bem como devem ser realizados hemograma completo, coagulograma, íons e urina rotina.

A radiografia de tórax pode ser útil nos casos de manifestação pulmonar, assim como a endoscopia digestiva alta (EDA), diante da suspeita de lesões do TGI.

TRATAMENTO

O tratamento inicial deve visar à manutenção dos sinais vitais, com adequado suporte cardiorrespitarório.

A descontaminação deve ser considerada nos compostos de Cr^{+6}, devido a seu potencial de toxicidade sistêmica, apesar de sua ação corrosiva no TGI. A lavagem gástrica pode ser benéfica se realizada entre uma e duas horas.

O carvão ativado não tem benefício comprovado, além de ser um fator que pode atrapalhar a visualização das lesões do TGI durante a EDA.

A terapia com quelantes e a extração extracorporal do Cr não têm apresentado benefícios na redução dos níveis séricos do metal, de acordo com a literatura.

TRATAMENTO POR QUELAÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR METAIS

Quelantes

A quelação está indicada se há absorção sistêmica, se o paciente está sintomático e se os níveis de metal estão elevados no sangue e/ou na urina. Sua duração varia de acordo com a gravidade do caso e com a concentração no sangue e na urina.

Um bom agente quelante deve ter as seguintes propriedades:

- ligação irreversível com o metal tóxico (a afinidade química com o metal pesado deve ser superior àquela com os metais biológicos moleculares essenciais);
- baixa afinidade por metais essenciais;
- baixa toxicidade do quelante propriamente dito e do complexo formado com o metal;
- efetividade após administração oral;
- transformação metabólica limitada do quelante e do complexo;
- eliminação rápida do agente e do complexo;
- estabilidade do complexo em condições fisiológicas.

Dimercaprol

Dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol), também conhecido como *British anti-Lewisite* (BAL),

foi desenvolvido por bioquímicos britânicos durante a Segunda Guerra Mundial como antídoto para a diclorovinil arsina (Lewisite), uma arma química considerada atualmente obsoleta. O BAL é um agente quelante com alta afinidade pelos metais, com atração por enxofre, como o mercúrio e o arsênio.

Os maiores problemas com o BAL são a sua forma de aplicação e seu baixo índice terapêutico, além de seu cheiro desagradável.

- esquema terapêutico: dose de 3,0 a 4,0 mg/kg por via intramuscular de quatro em quatro horas nos dois primeiros dias e depois de 12/12 horas, durante 10 dias.

O dimercaprol não deve ser administrado em intoxicações por alquil-mercúrio, pelo risco de aumentar a neurotoxicidade. Os efeitos colaterais mais comuns são hipertensão arterial e taquicardia. Podem ainda ocorrer náusea, vômito, cefaleia, dor de garganta e torácica, conjuntivite, rinorreia e outros. Efeitos tóxicos do BAL descritos são náuseas, vômitos e dores abdominais, febre alta, hipertensão, taquicardia, trombocitopenia e nefrotoxicidade.

É usado como antídoto para intoxicações por mercúrio, arsênio e chumbo (associado ao EDTA), mas evidências sugerem sua eficácia no tratamento de antimônio, bismuto, cromo, ouro e níquel. Não há indicação do uso em ferro, cádmio, selênio, prata e urânio, devido ao complexo formado ser mais tóxico que o metal apenas, especialmente para os rins.

Existem ainda dois congêneres do dimercaprol que podem ser utilizados, o DMSA (ácido 2,3-dimercaptosucinil) e o DMPS (ácido 2,3-dimercaptopropane-1-sulfônico). O DMSA tem aumentado e parece ser mais eficaz que a penicilamina. Quando comparados ao BAL, esses quelantes demonstram menos toxicidade e efetividade com uso oral ou venoso. A dose preconizada é de 10 mg/kg VO de oito em oito horas, por cinco dias seguidos, e de 12 em 12 horas por mais 14 dias. Eficazes para intoxicação por chumbo, mercúrio e arsênio, têm como reação adversa desconforto gastrintestinal, reações cutâneas, neutropenia leve e elevação de transaminases.

D-penicilamina

A D-penicilamina é usada em intoxicações por mercúrio, chumbo, cobre e ferro, formando complexos estáveis e hidrossolúveis que são excretados na urina.

Pode ser usada isolada em casos assintomáticos ou leves ou então após terapia com BAL, se o paciente não tem contraindicação para a via oral.

É bem absorvida pelo trato gastrintestinal, sendo a sua administração mais comum a oral. É possível ocorrer reação anafilática em pacientes alérgicos à penicilina, náuseas, vômitos e diarreia. Também podem ser encontrados leucopenia, anemia aplásica e agranulocitose. A penicilamina não pode ser usada na insuficiência renal, pois sua excreção é renal, e também nos casos em que o mercúrio permanece no trato gastrintestinal, pois pode aumentar sua absorção.

- esquema terapêutico: 250 mg VO de seis em seis horas e, para criança, de 20 a 30 mg/kg, durante uma a duas semanas. Na intoxicação por mercúrio orgânico é indicado o uso de penicilamina na dose de 2 g/dia.

EDTA (Ácido etilenodiamino tetra-acético)

EDTA é um aminoácido sintético que pode formar complexos com cromo, ferro, mercúrio, cobre, chumbo, alumínio, zinco, manganês, cálcio e magnésio.

É administrado por infusão intravenosa lenta (de pelo menos três horas), com meia-vida curtíssima (45 a 60 minutos) e o complexo resultante é eliminado pelos rins (95%) e fígado (5%).

Deferoxamina

É usado principalmente na intoxicação por ferro, mas é também indicado na intoxicação por alumínio.

A dose de desferoxamina (DFO) preconizada para o tratamento da intoxicação por alumínio é de 5 mg/kg, administrada uma vez por semana, após desligada a primeira hemodiálise da semana, por um período variável de três meses a um ano. Alguns autores demonstraram que doses baixas de DFO podem ser eficazes no tratamento de pacientes com intoxicação pelo Al.

As reações adversas mais usuais incluem urticária, hipotensão, SARA, oftalmo e ototoxicidade.

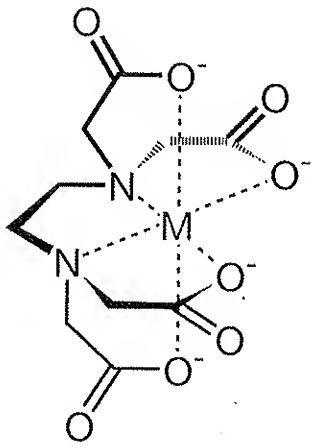


Figura 38.1 Agente quelante (complexo metal [M] e EDTA).

REFERÊNCIAS

1. Aposhian HV, Maiorino RM, Rivera M, *et al.* Human studies with the chelating agents, DMPS and DMSA. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1992;30(4):505-28.
2. Barceloux DG. Chromium. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1999;37(2):173-94.
3. Bogle RG, Theron P, Brooks P, *et al.* Aluminium phosphide poisoning. Emerg Med J. 2006 Jan;23(1):e3.
4. Byrns MC, Penning TM. Environmental Toxicology: Carcinogens and Heavy metals. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC – Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition; 2010. McGraw Hill: P 1853-1878.
5. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle – Urgências e Emergências 2012/13. Artes Médicas Ltda ; 2012. Parte I- Cap 3, 26:43.
6. Dayan AD, Paine AJ. Mechanisms of chromium toxicity, carcinogenicity and allergenicity: review of the literature from 1985 to 2000. Hum Exp Toxicol. 2001 Sep;20(9):439-51.
7. Faintuch JJ, Rocha AS. Intoxicação por mercúrio no Brasil. Rev Bras Med 1990; 47:505-506, 508-509.
8. Ghose A, Sayeed AA, Hossain A, *et al.* Mass barium carbonate poisoning with fatal outcome, lessons learned: a case series. Cases J. 2009;2:9327.
9. Bahlmann H, Lindwall R, Persson H. Acute barium nitrate intoxication treated by hemodialysis. Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Jan;49(1):110-2.
10. Houeto P, Sandouk P, Baud FJ, *et al.* Elemental mercury vapour toxicity: treatment and levels in plasma and urine. Hum Exp Toxicol. 1994 Dec;13(12):848-52.
11. Josefson A, Farm G, Magnuson A, *et al.* Nickel allergy as risk factor for hand eczema: a population-based study. Br J Dermatol. 2009 Apr;160(4):828-34.
12. Klassen CD. Metais Pesados e Antagonistas de Metais Pesados. In Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9ª ed. McGraw-Hill; 1996. P. 1227-1230.
13. Kumar V, Gill KD. Aluminium neurotoxicity: neurobehavioural and oxidative aspects. Arch Toxicol. 2009 Nov;83(11):965-78.
14. Mercury toxicity. Agency for Toxic Substance and Disease Registry. Am Fam Physician. 1992 Dec;46(6):1731-41.
15. Oliveira JJ, Silva SRAS. Hipertensão arterial secundária à intoxicação por mercúrio com síndrome clínico-laboratorial simulando feocromocitoma. J Pediatr (Rio de Janeiro) 1996; 72:40-43.
16. Ramazzini B. As Doenças dos trabalhadores 3a ed. São Paulo: Fundacentro; 2000.
17. Sinicropi MS, Amantea D, Caruso A, *et al.* Chemical and biological properties of toxic metals and use of chelating agents for the pharmacological treatment of metal poisoning. Arch Toxicol. 2010 Jul;84(7):501-20.
18. Sue YJ. Mercury. Goldfrank LR, Flomen-baum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 5th ed. Norwalk: Apple & Lange, 1994:1051-1061.
19. Sue Y. Mercury. In: Nelson LS, Hoffman RS, Lewin, NA, Goldfrank LR, Howland MA, Flomenbaum NE – Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th Edition; McGraw Hill; 2010: P 1299-1307.
20. Thomas M, Bowie D, Walker R. Acute barium intoxication following ingestion of ceramic glaze. Postgrad Med J. 1998 Sep;74(875):545-6.
21. Trinchella F, Riggio M, Filosa S, *et al.* Cadmium distribution and metallothionein expression in lizard tissues following acute and chronic cadmium intoxication. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2006 Nov;144(3):272-8.
22. Verstraeten SV, Aimo L, Oteiza PI. Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity. Arch Toxicol. 2008 Nov;82(11):789-802.
23. Vivone LM, Pena Júnior Q, Pena RMG. Mercúrio. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na Prática Clínica. 1Ed. Belo Horizonte, Folium; 2001. P. 209:213.

39 Metemoglobinizantes

Mariana Borges Dias
Carlos Augusto Mello da Silva
Hoyama da Costa Pereira

A intoxicação pelos agentes metemoglobinizantes é relativamente comum em nosso meio, tanto em Pediatria como na Clínica Médica, devido à variedade e à disponibilidade de produtos com essas substâncias. Na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII, Belo Horizonte – MG, a sulfona é o principal agente etiológico responsável pela indução de metemoglobinemia, sendo, em geral, de pouca gravidade.

Na região Sul do Brasil, as intoxicações agudas por salitre (nitrato de sódio), um potente agente metemoglobinizante, em tentativas de suicídio têm mais gravidade e letalidade (Figura 39.1). O Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS) registrou, no ano de 2008, 21 casos de intoxicação humana por nitrato de sódio, sendo 15 deles intencionais, com dois óbitos. O uso de anestésicos locais topicamente em mucosas (benzocaína) é capaz de produzir quadros graves de metemoglobinemia, inclusive iatrogênicos.

Também é importante lembrar que alguns produtos de uso doméstico, como pasta para lustrar sapatos e tinta para sapatos, podem, em caso de ingestão, produzir não só metemoglobinemia pelo corante, mas também manifestações clínicas associadas aos solventes presentes em sua fórmula.

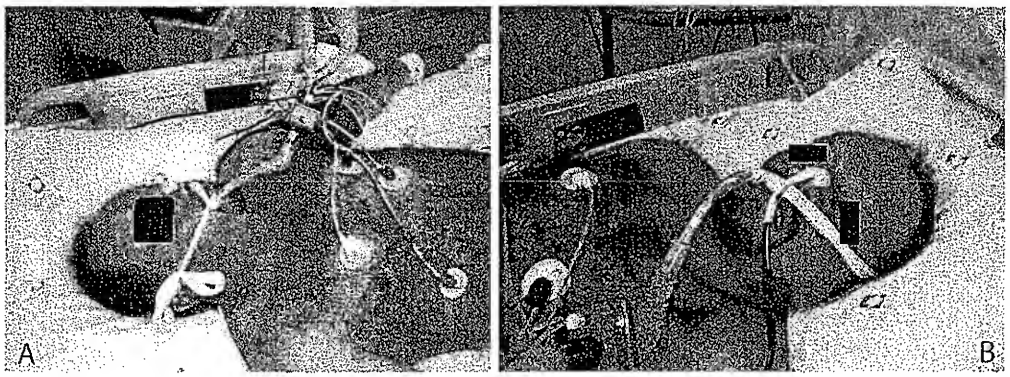


Figura 39.1 Intoxicação aguda por salitre, com metemoglobinemia grave. Observar coloração azulada e amarronzada de pele. Paciente do Hospital Geral, Universidade de Caxias do Sul (HGUCS), RS.

Metemoglobina é a hemoglobina na qual o íon ferroso (Fe^{+2}) da molécula heme foi oxidado a íon férrico (Fe^{+3}), ficando, desta forma, incapaz de carrear oxigênio. Aumento na taxa de metemoglobina no sangue, denominada metemoglobinemia, ocorre por vários fatores, cujo mecanismo básico é o aumento das taxas de oxidação, que ultrapassa a capacidade normal dos mecanismos redutores orgânicos. As principais causas são:

- **fatores hereditários:** traços genéticos da hemoglobina que a tornam mais susceptível à oxidação (hemoglobina M) e deficiência enzimática de NADH-redutase;
- **idade:** a deficiência de NADH-redutase nos recém-nascidos até quatro meses de idade;
- **fatores adquiridos:** agentes oxidantes diretos e indiretos (Quadro 39.1).

FARMACOLOGIA

A metemoglobina é encontrada em níveis baixos, aproximadamente 1%, em indivíduos normais. Os sistemas fisiológicos procuram manter essa proporção a partir de dois mecanismos: inativação de compostos oxidantes (antioxidantes) e pela redução da metemoglobina por dois sistemas de redutases dependentes de NADH (95%) e NADPH (5%). Os lactentes, até quatro meses, são mais suscetíveis, por apresentarem sistemas enzimáticos imaturos.

A adição de carga positiva transformando o íon ferroso em férrico, provocada pelo estresse oxidativo intenso, torna a hemoglobina incapaz de carrear oxigênio. Sendo assim, observa-se anemia funcional, que restringe a oxigenação dos tecidos, resultando em hipóxia celular.

Além de proporcionar queda na capacidade de transportar oxigênio, os sintomas da metemoglobinemia são proporcionalmente mais intensos do que das anemias, pois há aumento da afinidade pelo oxigênio, desviando a curva de dissociação de hemoglobina para a esquerda.

O grau de toxicidade é variável de caso para caso, dependendo da integridade das funções enzimáticas e da susceptibilidade individual.

Alguns produtos possuem a característica de provocar metemoglobinemia prolongada, como a dapsona e a anilina. Não há hemólise concomitante, mas algumas substâncias também podem ser hemolizantes. Algumas diarreias bacterianas prolongadas podem produzir nitrito, causando metemoglobinemia.

Quadro 39.1 Agentes etiológicos mais comuns na metemoglobinemia adquirida

Anestésicos locais e tópicos: benzocaína, lidocaína e xilocaína
Antimaláricos: cloroquina e primaquina
Causa desconhecida
Clorados
Cocaína (adulterada com benzocaína)
Exposição ocupacional: anilina, cloroanilina, dinitrobenzeno, nitrobenzeno, nitrotoluidina, 4-nitrobenzeno, ortotoluidina e paratoluidina
Fumaça de cigarro (em ambientes fechados)
Fenacetina
Fenazopiridina
Flutamida
Herbicidas
Metoclopramida
Naftaleno
Nitritos/nitratos: nitrito de amila, subnitrato de bismuto, nitrito de butila, nitrito de isobutila, nitrito de sódio, nitrato de prata, nitroglicerina, nitroprussiato, óxido nitroso, nitrobenzeno, água contaminada por nitratos, nitroetano, conservantes alimentares, sais industriais e alguns alimentos (cenoura, espinafre, etc)
Produtos caseiros: refrescadores de ar, removedores de esmalte, produtos de limpeza, corantes, tintas, polidores de sapato, solventes
Resorcinol
Solofenur (agente antineoplástico)
Sulfonamidas: sulfanilamida, sulfatiazida, sulfapiridina, sulfametoxazol e dapsona (sulfona)

Por fim, é importante lembrar que grande parte dos agentes metemoglobinizantes apresenta outros efeitos que podem ser extremamente nocivos ao organismo.

Apesar dos nitratos e nitritos serem considerados os agentes oxidantes mais poderosos, as sulfonas serão usadas como protótipo das intoxicações metemoglobinizantes, tendo em vista sua grande disponibilidade (para o tratamento de hanseníase) em nosso país, por estar relacionada a alta incidência de casos. Essas drogas são muito bem absorvidas pelo trato gastrintestinal, com meia-vida plasmática, após única dose de 100 mg, de aproximadamente uma hora. Ligam-se facilmente às proteínas plasmáticas (70 a 90%). São metabolizadas por acetilação (N-acetil transferase) e hidroxilação (sistema oxidase de O_2 + NADPH). Sua excreção é predominantemente renal, mas também há eliminação pelas fezes, bile, leite materno e ocorre transferência transplacentária. Após superdosagem, a meia-vida pode prolongar-se por até quatro dias.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas variam conforme a concentração absoluta de metemoglobina e a sua taxa de formação e de eliminação.

O que é mais evidente no exame físico do paciente é a cianose intensa (pele e mucosas, que variam de coloração roxa a amarronzada), praticamente assintomática, que pode persistir por até 10 dias. A cianose surge em concentrações baixas de metemoglobina, a partir de 10%.

Com o aumento no percentual de metemoglobina, entre 20 e 50%, de alguns minutos a 24 horas após a ingestão surgem os primeiros sinais e sintomas (decorrentes da hipóxia): cefaleia, tontura, fraqueza, taquicardia, hipertensão arterial, dispneia, náuseas, vômitos e dor abdominal. Em concentrações superiores a 50%, pode haver agitação psicomotora, alucinações, convulsões, letargia, estupor e coma. Níveis superiores a 70% são incompatíveis com a vida (Quadro 39.2).

Tardiamente, devido à hepatotoxicidade, pode haver icterícia e aumento transitório dos níveis de bilirrubinas e aminotransferases. A hematúria é achado raro, bem como neuropatias periféricas isoladas.

Quadro 39.2 Correlação entre os níveis sanguíneos de metemoglobina e os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes

Concentração de metemoglobina	Condições clínicas
0% a 3%	Assintomático
3% a 15%	Apenas cianose
15% a 20%	Cianose e sangue "achocolatado"
20% a 50%	Dispneia, cefaleia, fatiga, vertigem e síncope
50% a 70%	Convulsões, choque, arritmias e coma
>70%	Evolução letal na maioria das vezes

A metemoglobinemia pode ser grave e causar descompensação em pacientes portadores de ICC, DPOC, insuficiência coronariana e anemia.

O uso terapêutico crônico das sulfonas em pessoas susceptíveis pode levar a alterações hematológicas (metemoglobinemia, anemia hemolítica, sulfemoglobinemia e anemia aplásica, esta última raríssima) e neuropsiquiátricos (alterações de comportamento e alucinações).

Como diagnóstico diferencial primordial citam-se as emergências cardiopulmonares, as quais diferentemente da metemoglobinemia adquirida são responsivas a oxigenoterapia e ventilação adequada.

EXAMES COMPLEMENTARES

A própria cor do sangue coletado para dosagens (marrom escuro) já é bastante sugestiva do diagnóstico, mas também pode ocorrer nas intoxicações por sulfeto de hidrogênio e na sulfemoglobinemia. O cooxímetro é o aparelho capaz de informar diretamente os níveis de metemoglobina, cujos valores de referência são de 0,4 a 1,5%.

Outros exames úteis no acompanhamento do paciente são: hemograma, ionograma, plaquetas, reticulócitos, função hepática, urina rotina (à procura de hemoglobinúria), radiografia de tórax e eletrocardiograma (para excluir outras causas de cianose) e gasometria arterial. Esta última análise pode mostrar uma variedade de resultados, mas é útil para afastar hipóxia como causa da cianose. Na fase inicial da intoxicação observa-se alcalose respiratória e em fase mais tardia,

acidose respiratória. A PaO_2 está normal nesses pacientes até estágio terminal da intoxicação, exceto se existirem doenças associadas.

Em serviços onde não seja disponível um cooxímetro, havendo história de exposição a agente metemoglobinizante, além da detecção da coloração achocolatada do sangue do paciente, a correlação entre os dados da oximetria de pulso e a gasometria arterial pode auxiliar no diagnóstico.

Diferença (*gap*) superior a 5% entre a saturação de oxigênio (SaO_2) calculada (fornecida pela gasometria) e a medida (pelo oxímetro de pulso) indica a hemoglobina anormal, no caso metemoglobina.

Porém, é importante frisar que esse dado não é específico, pois diferenças acima de 5% ocorrem também na presença aumentada de outras hemoglobinas anormais como carboxi-hemoglobina e sulfemoglobina, sendo, portanto, imprescindível uma história clinica adequada. Além disto, em metemoglobinemias graves, a oximetria de pulso não é confiável, não informando adequadamente sobre o efetivo nível de hipoxemia do paciente.

Alguns oxímetros mais novos no mercado já são capazes de diferenciar carboxi-hemoglobina e metemoglobina.

TRATAMENTO

Nos casos graves podem ser necessárias ventilação mecânica e exsanguineotransfusão (no caso de hemólise maciça). Oxigenioterapia hiperbárica, recurso pouco disponível em nosso país, pode ser benéfica em casos extremamente graves, que não tenham respondido ao antídoto.

Na maioria das vezes, se a metemoglobinemia for inferior a 30%, há resolução espontânea em 24 a 72 horas e o tratamento restringe-se à descontaminação gástrica. A lavagem gástrica deve ser associada a doses seriadas de carvão ativado, até de quatro em quatro horas, por até 12 horas, nos casos graves por dapsona. Na inalação de gases tóxicos, o tratamento é realizado com oxigenoterapia e nos contatos cutâneos com banhos repetidos, para descontaminação.

O uso do antídoto específico, o azul de metileno a 1%, deve ser reservado para os casos fortemente sintomáticos e/ou naqueles com metemoglobinemia superior a 30%. O azul de metileno age na enzima NADPH-redutase, que normalmente é responsável por apenas 5% da redução da metemoglobina em hemoglobina, aumentando a sua atividade. É usado na dose de 1 a 2 mg/kg em infusão venosa lenta (cinco minutos) e pode ser repetido de 12 em 12 horas, se necessário. A infusão venosa do azul de metileno produz queda transitória na saturação medida por oximetria de pulso por causa de sua coloração, que também vai tingir a urina do paciente (Figura 39.2).

Figura 39.2 Urina do paciente após infusão intravenosa de azul de metileno para tratamento de metemoglobinemia produzida por ingestão de salitre.

A melhora da cianose e a redução dos sintomas ocorrem em 15 a 20 minutos após a administração do antídoto. Pacientes que persistirem cianóticos e sintomáticos podem receber dose adicional de 1 mg/kg de azul de metileno uma hora após a dose inicial. O total administrado não deve ultrapassar 5 a 7 mg/kg em 24 horas.

O aumento dos níveis de metemoglobina ou o surgimento de sintomas sugestivos de agravamento do quadro pode ocorrer diante de deficiência de G6PD, quando há absorção prolongada de substâncias oxidantes ou quando os compostos apresentam metabólitos ativos.

A administração de alta dose de azul de metileno ou a infusão rápida pode ocasionar o surgimento de náusea, hipertensão, disúria, dor retroesternal, taquicardia e ansiedade. Uma complicação grave do uso de azul de metileno é a hemólise.

Recente revisão de literatura localizou 26 casos de pacientes que apresentaram estados confusionais e instabilidade autonômica (possível síndrome serotoninérgica) após administração de azul de metileno, dos quais 24 eram usuários de inibidores da recaptação de serotonina e um de clomipramina. Parece ser prudente, tendo em vista essa possível interação e o uso crescente desses fármacos atualmente, inquirir se o paciente que vai iniciar o uso do azul de metileno não é usuário de antidepressivos.

Pacientes expostos à dapsona (sulfona), seja terapeuticamente ou em sobredosagem, podem se beneficiar do uso de cimetidina (um inibidor do citocromo P450, via metabólica responsável pela biotransformação/N-hidroxilação da dapsona), visando reduzir a formação posterior de metemoglobina. Tanto a dapsona quanto seu metabólito são oxidantes de vida média prolongada.

O uso do ácido ascórbico não é muito útil no tratamento de metemoglobinemia aguda de causa tóxica, devido à sua ação muito lenta na redução dos íons de ferro oxidados. No entanto, há na literatura relatos isolados de sua administração em casos leves a moderados, em que não havia disponibilidade local do azul de metileno com boa resposta.

REFERÊNCIAS

1. Akhtar J, Johnston BD, Krenzelok EP. Mind the gap. J Emerg Med. 2007 Aug;33(2):131-2.
2. Allen TL, Jolley SJ. Iatrogenic methemoglobinemia from benzocaine spray in trauma. Am J Emerg Med. 2004 May;22(3):226.
3. Blanc PD. Methemoglobinemia. In Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. Stanford: Appleton & Lange, 1999:220-222.
4. Bradley KW *et al.* The role of methylene blue in serotonin syndrome: a systematic review. Psychosomatics 2010; 51:194-200.
5. CIT/RS. Rio Grande do Sul. Secretaria da Saúde. Centro de Informação Toxicológica. Toxicovigilancia-Toxicologia Clinica: dados e indicadores selecionados, Rio Grande do Sul: 2008/2009.Porto Alegre: CIT/RS; 2009.
6. Chung NY, Batra R, Itzkevitch M, *et al.* Severe methemoglobinemia linked to gel-type topical benzocaine use: a case report. J Emerg Med. 2010 Jun;38(5):601-6.
7. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. Drug Saf. 1996 Jun;14(6):394-405.
8. Curry SC, Carlton MW. Hematologic Consequences of Poisoning. In Haddad LM, Shannon MW, Whichester JF. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Philadelphia:WB Saunders, 1998:223-235.
9. Hall AH. Sistemic Asphyxiants. In Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB. Intensive Care Medicine. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1996:1706-1718.
10. Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Drug- and chemical-induced methaemoglobinaemia. Clinical features and management. Med Toxicol. 1986 Jul-Aug;1(4):253-60.
11. Hoffman RS, Nelson LS *et al.* (ed). Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies.New York, McGraw Hill Medical,2007.
12. Hornfeldt CS, Rabe WH, 3rd. Nitroethane poisoning from an artificial fingernail remover. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1994;32(3):321-4.
13. Katz KD, Ruha AM, Curry SC. Aniline and methanol toxicity after shoe dye ingestion. J Emerg Med. 2004 Nov;27(4):367-9.
14. Kizilyidiz B *et al.* Toxic methemoglobinemia due to prilocaine use. J Emerg Med 2010; 38: 663-665.
15. Mello da Silva CA. Metemoglobinemia por salitre: Relato de casos atendidos no Hospital Geral, Universidade de Caxias do Sul,RS(HG-UCS). Anais XVII Congresso Brasileiro de Toxicologia. Rev Bras Toxicologia 2009: (22) supl 1:173.
16. Molthrop DC, Jr., Wheeler RH, Hall KM, *et al.* Evaluation of the methemoglobinemia associated with sulofenur. Invest New Drugs. 1994;12(2):99-102.
17. Price D. Methemoglobinemia. In Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 5th ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1994:1169-1178.
18. Rodriguez LF, Smolik LM, Zbehlik AJ. Benzocaine-induced methemoglobinemia: report of a severe reaction and review of the literature. Ann Pharmacother. 1994 May;28(5):643-9.
19. Ryan JG. Hemoglobin Toxins. In Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; 227-238.
20. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. Ann Emerg Med. 1999 Nov;34(5):646-56.

As
su
das r
cacau
e teo
ment
co, o
cafeí
do à
com

C
come
asma
come
da b
o de
dilata
vem
últim
cada

A
apne
bém
para
assoc
o alí
analg

C
da te
agent
como

Metil

Metilxantinas 40

Clara Rodrigues Alves de Oliveira
Paulo Roberto Gonçalves Amorim

As metilxantinas representam um grupo de substâncias alcaloides amplamente encontradas na natureza, particularmente no café, chá e cacau. São representadas pela teofilina, cafeína e teobromina e, apesar da teofilina ser historicamente a principal xantina de interesse toxicológico, o interesse sobre os possíveis efeitos tóxicos da cafeína vem aumentando nos últimos anos, devido à elevação do consumo de bebidas energéticas com alto teor dessa substância.

Classicamente, a teofilina tem sido usada como agente broncodilatador em pacientes com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica e como fármaco útil no tratamento da apneia e da bradicardia do prematuro. Entretanto, com o desenvolvimento de outras terapias broncodilatadoras eficazes e mais seguras, o seu uso vem diminuindo dramaticamente ao longo das últimas décadas, estando indicado em situações cada vez mais restritas.

A cafeína, além de útil na terapêutica da apneia e da bradicardia do prematuro, é também utilizada em associação com a ergotamina para o tratamento de cefaleias vasculares e em associação com analgésicos para potencializar o alívio da dor, embora não possua atividade analgésica própria.

Com a redução das aplicações terapêuticas da teofilina, os registros de intoxicação por esse agente tem também diminuído. Entretanto, como se trata de fármaco ainda comercializado e com potencial de causar repercussões ameaçadoras, a intoxicação por esse agente permanece sendo de grande interesse clínico. (Quadro 40.1).

Quadro 40.1 Composição e nomes comerciais mais comuns da teofilina

Composto	Nome comercial	Apresentação
Teofilina anidra	Talofina®	Cápsulas: 100, 200 e 300 mg
	Teolong®	Xarope: 3 e 32,5 mg/5 mL
	Franol®	
	Marax®	
Teofilina-etilenodiamina (aminofilina)	Aminofilina®	Comprimidos: 100 e 200 mg
	Minoton®	Solução oral: 240 mg/mL
	Euned aminofilina®	Xarope: 29,1 e 35 mg/5 mL
	Aminolex®	Solução injetável: 240 mg/10 mL
	Unifilin®	
	Furo Aminofilina®	
	Alergo Final®	

FARMACOLOGIA

As metilxantinas exercem seus efeitos terapêuticos e tóxicos a partir da inibição direta dos receptores de adenosina e da ativação indireta do sistema adrenérgico, determinando elevação dos níveis séricos de catecolaminas. Em doses elevadas são também capazes de inibir a fosfodiesterase, potencializando seus efeitos beta-adrenérgicos pela redução da degradação do AMP-cíclico intracelular.

Quando administrada por via oral, a teofilina é bem absorvida pelo trato gastrintestinal, não apresentando efeito de primeira passagem significativo e atingindo seu pico de ação em torno de duas horas após a ingestão. Nas formulações de liberação lenta, o pico de ação ocorre entre 15 e 24 horas. A formulação para uso intravenoso é conhecida como aminofilina e representa um complexo formado entre teofilina e etilenodiamina.

As metilxantinas apresentam um pequeno volume de distribuição, sendo que aproximadamente 60% da teofilina e 35% da cafeína encontram-se ligada às proteínas plasmáticas. Distribuem-se em todos os compartimentos do corpo atravessando as barreiras hematoencefálica e placentária, atingindo também concentrações significativas no leite materno.

A eliminação das metilxantinas ocorre a partir do metabolismo hepático (citocromo P450) e a meia-vida varia amplamente de acordo com as faixas etárias e com outras condições clínicas associadas, como insuficiência cardíaca ou hepática e infecções virais. Para a teofilina, a meia-vida no prematuro é de cerca de 30 horas, decaindo para três horas nas crianças e elevando-se gradualmente para oito horas nos adultos. A meia-vida da cafeína é de aproximadamente cinco horas e da teobromina é de seis a 10 horas. As enzimas envolvidas no metabolismo da metilxantinas são inibidas por uma série de medicações, as quais podem elevar seus níveis séricos. Entre elas destacam-se a cimetidina, o ciprofloxacino, o verapamil, a eritomicina e a claritromicina (Quadro 40.2).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maior parte das intoxicações por teofilina são não intencionais, ocorrendo principalmente entre os indivíduos maiores de 19 anos e com formulações orais de liberação lenta.

Quadro 40.2 Condições que alteram os níveis séricos das metilxantinas

Elevação dos níveis séricos	Redução dos níveis séricos
Cimetidina	Fenitoína
Insuficiência hepática	Barbitúricos
Insuficiência cardíaca	Anticoncepcionais orais
Macrolídeos (claritromicina e eritromicina)	Rifampicina
Quinolonas (ciprofloxacino)	Tabagismo
Gestação	Hipertireoidismo
Bloqueadores dos canais de cálcio	Fibrose cística
Infecção viral aguda	
Interferon	

Os efeitos toxicológicos das metilxantinas representam uma extensão de seus efeitos terapêuticos, decorrendo do antagonismo da adenosina e da fosfodiesterese e da estimulação adrenérgica indireta, cursando com repercussões sobre os sistemas gastrintestinal, músculo-esquelético, cardiovascular e nervoso, além de alterações metabólicas. Embora a cafeína e a teobromina afetem qualitativamente os mesmos sistemas que a teofilina, seus efeitos costumam ser de menos magnitude.

- **gastrintestinal:** náuseas, vômitos e dor abdominal ocorrem frequentemente nas intoxicações agudas, sendo menos comuns nas intoxicações crônicas. Podem ser de difícil controle, dificultando a administração oral do carvão ativado;
- **músculo-esquelético:** as alterações na homeostase do potássio e o aumento das concentrações intracelulares de cálcio determinam a ocorrência de tremores musculares que podem, em casos extremos, causar rabdomiólise;
- **cardiovascular:** as metilxantinas apresentam efeitos inotrópico e cronotrópico positivos. O antagonismo da adenosina, o excesso de catecolaminas e os distúrbios hidroeletrolíticos, principalmente a hipocalemia, são fatores contribuintes para o desenvolvimento de arritmias. Nas crianças, as taquicardias supraventriculares são as mais frequentes, enquanto que, nos adultos, as arritmias ventriculares refratárias representam a principal causa de morte;

- sistema nervoso central: as propriedades estimulantes e psicoativas das metilxantinas, especialmente da cafeína, melhoram o humor e o desempenho de tarefas específicas. Entretanto, em situações de intoxicação, as metilxantinas podem causar cefaleia, ansiedade, insônia, irritabilidade, alucinações e convulsões. As convulsões podem representar o primeiro sinal de intoxicação por esses agentes, principalmente em crianças ou nos casos de intoxicação crônica. As convulsões são geralmente recorrentes e generalizadas, sendo muitas vezes refratárias ao tratamento clínico, o que determina alta morbimortalidade, principalmente na população idosa;
- alterações metabólicas: os desarranjos metabólicos decorrem da estimulação adrenérgica excessiva, que pode causar hipocalemia e hiperglicemia. Acidose metabólica com aumento de lactato sérico, hipofosfatemia e hipercalcemia são menos frequentes.

A síndrome de intoxicação crônica causada pelo consumo excessivo de cafeína é conhecida por cafeinismo e caracteriza-se pela ocorrência de ansiedade, palpitações, tremores, taquicardia, poliúria, cefaleia e diarreia. Em caso de interrupção abrupta do uso, pode se desenvolver síndrome de abstinência caracterizada por sonolência, letargia, irritabilidade, cefaleia e humor deprimido, a partir de 12 horas da cessação da ingestão.

EXAMES LABORATORIAIS

A teofilina apresenta índice terapêutico bastante restrito, o que eleva seu potencial de intoxicação. Os níveis terapêuticos para o tratamento da asma e de outras doenças obstrutivas pulmonares variam entre 10 e 20 mcg/mL, enquanto outras indicações requerem níveis menos elevados. Em relação à cafeína, a dose diária para o adulto não deve exceder 1 g e a dose letal é de cerca de 10 g.

As intoxicações por metilxantinas podem ser classificadas como agudas ou crônicas, o que determina diferentes implicações clínicas e terapêuticas.

A intoxicação crônica decorre geralmente do acúmulo do fármaco no organismo devido à inibição do seu metabolismo por diferentes condições clínicas associadas. Nessas circunstâncias, os sintomas de intoxicação podem se verificar a despeito do uso adequado da medicação. Nas intoxicações agudas os níveis séricos de teofilina correlacionam-se com a gravidade do caso, enquanto que nas intoxicações crônicas os extremos de idade são os principais determinantes de mau prognóstico.

Assim sendo, os níveis séricos de teofilina devem ser dosados à admissão e de duas em duas horas nos pacientes com suspeita de intoxicação por esse fármaco, até que seus valores estejam em redução e encontrem-se abaixo de 20 mcg/mL. Nos pacientes com intoxicação crônica, manifestações clínicas graves, como convulsões, podem estar presentes em indivíduos com níveis séricos considerados terapêuticos.

A monitoração cardiovascular contínua é indispensável, devendo ser também realizado eletrocardiograma de 12 derivações à admissão. A dosagem de eletrólitos séricos, incluindo fósforo e cálcio, a dosagem da glicemia e do lactato e bicarbonato séricos são fundamentais para o tratamento suportivo. Tais exames devem ser repetidos conforme a indicação clínica.

A determinação laboratorial exige equipamentos sofisticados e raramente disponíveis nos hospitais brasileiros. Geralmente utilizam-se as técnicas de química seca, turbidimetria ou fluorescência da luz polarizada.

TRATAMENTO

O esvaziamento gástrico encontra-se indicado até 12 horas após a ingestão do fármaco, devido à alta incidência de acidentes com formulações de liberação lenta. O carvão ativado apresenta benefício na descontaminação gastrintestinal, devendo ser administrado de forma seriada, de quatro em quatro horas. A diluição da primeira dose de carvão ativado em sorbitol parece aumentar a eficácia da descontaminação. Múltiplas doses de sorbitol devem ser evitadas, pelo risco de desidratação e hipernatremia. Deve ser utilizada solução de sorbitol a 70%, 2 mL/kg de peso corporal em crianças e 75 a 100 mL em adultos. A indução de vômitos não está indicada, pelo risco de induzir convulsões.

Nos casos de intoxicação grave por teofilina, indica-se a realização de métodos de remoção extracorpórea. Classicamente, a hemoperfusão com carvão tem sido considerada o método de escolha nessas situações, mas devido aos riscos associados,

altos custos, dificuldades técnicas e baixa disponibilidade nos diferentes serviços, a hemoperfusão vem sendo substituída pela hemodiálise com resultados satisfatórios. A diálise peritoneal não está indicada nesses casos. (Quadro 40.3).

Quadro 40.3 Indicações de remoção extra-corpórea de teofilina

Elevação dos níveis séricos
Nível sérico de teofilina > 90 mcg/mL
Nível sérico de teofilina > 70 mcg/mL 4 horas após ingestão de formulações de liberação lenta
Nível sérico de teofilina > 40 mcg/mL, se associado à hipotensão refratária à reposição volêmica, vômitos não responsivos ao uso de antieméticos, insuficiência cardíaca e/ou hepática, idade > 65 anos ou < 6 meses
Pacientes com convulsões ou arritmias ventriculares independentemente do nível sérico de teofilina

A hipotensão secundária às intoxicações por metilxantinas deve-se ao estímulo beta adrenérgico. O tratamento inicial baseia-se na infusão de cristaloides (dose inicial: 20 mL/kg) e, em casos de refratariedade, a utilização de fármacos vasopressores encontra-se indicada. A fenilefrina, um agonista alfa-adrenérgico exclusivo, é a droga de primeira escolha, mas outros vasopressores que também atuem como agonistas alfa-adrenérgicos, como a noradrenalina (0,05 a 1,5 mcg/kg/min), podem ser utilizados nessas situações. Quando a hipotensão persiste a despeito do uso de vasopressores em doses crescentes, deve ser avaliado o uso de antagonistas beta-bloqueadores. Tal terapêutica deve ser avaliada de maneira cautelosa, já que muitos pacientes vítimas de intoxicação por metilxantinas são portadores de asma ou doença obstrutiva pulmonar.

Os distúrbios metabólicos, principalmente hipocalemia e acidose metabólica, devem ser revertidos. O manejo metabólico dos pacientes com arritmias induzidas pelas metilxantinas deve ser rigoroso. As acidoses raramente exigem a administração de bicarbonato de sódio, cuja utilização deve ser considerada apenas nos pacientes com acidose extrema (pH < 7,0).

Os vômitos, geralmente persistentes, devem ser tratados com ondansentrona (IV, dose inicial: 0,15 mg/kg, até 32 mg/dia), droga de primeira escolha nessas situações. Em casos refratários, a metoclopramida pode ser associada. Os antieméticos da classe das fenotiazinas são contraindicados nessas situações, já que diminuem o limiar convulsivo e são ineficazes. Bloqueadores H2 estão indicados em associação com os antieméticos, devendo-se preferir a ranitidina (IV, 150 mg/dia em adultos) à cimetidina, já que a última interfere na eliminação das metilxantinas.

As arritmias mais frequentemente induzidas pelas metilxantinas são as taquicardias supraventriculares. Os beta-bloqueadores, como o esmolol e o propranolol, são considerados de primeira linha para o tratamento dessas arritmias. O uso do propranolol deve ser avaliado com cautela, pelo risco de induzir broncoconstrição nos pacientes com asma ou doença obstrutiva pulmonar. O esmolol (IV, 100 a 500 mcg/kg em um minuto em crianças; 500 mcg/kg em um minuto em adultos, seguido de infusão de 50 mcg/kg por pelo menos quatro minutos), por ser antagonista beta-1 seletivo, pode ser considerado alternativa para esses pacientes. Em adultos, a terapia intravenosa com bloqueadores de canal de cálcio também pode ser útil nessas situações. Alguns autores recomendam a adenosina (0,1 mg/kg até dose inicial máxima de 6 mg; segunda dose de 12 mg em caso de refratariedade em adultos) como medicação de primeira escolha para a reversão de tais arritmias, mas sua meia-vida curta pode possibilitar a recorrência da taquicardia e, assim como os beta-bloqueadores não seletivos, apresenta risco de broncoconstrição em pacientes com asma e doença obstrutiva pulmonar. Os pacientes com arritmias ventriculares devem ser desfibrilados e receber fármacos de acordo com os protocolos de parada cardiorespiratória já estabelecidos.

As convulsões devem ser tratadas inicialmente com benzodiazepínicos e, em caso de refratariedade, devem ser associados barbitúricos ou propofol. A fenitoína não apresenta eficácia satisfatória no controle de convulsões induzidas pelas metilxantinas.

PROGNÓSTICO

As intoxicações por metilxantinas são potencialmente graves, principalmente pelo risco de indução de arritmias ventriculares e convulsões de difícil controle. Devem ser diagnosticadas e tratadas prontamente, a fim de que a morbimortalidade associada a essas intoxicações seja reduzida.

REFERÊNCIAS

1. Abreu VLCT, Alves ACL; Teofilina, *In:* Andrade Filho A; Campolina; Dias MB: Toxicologia na Prática Clínica; 317-21. Editora Folium 2001.
2. Hoffmann T, Bos M, Stadler H, *et al.* Design and synthesis of a novel, achiral class of highly potent and selective, orally active neurokinin-1 receptor antagonists. Bioorg Med Chem Lett. 2006 Mar 1;16(5):1362-5.
3. Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR,. Goldfrank's manual of toxicologic emergencies. 8a ed. New York: McGraw-Hill, 2007. Methylxanthines and selective B2-adrenergic agonists; p.553-9.
4. Roberts JR, Carney S, Boyle SM, *et al.* Ondansetron quells drug-resistant emesis in theophylline poisoning. Am J Emerg Med. 1993 Nov; 11(6):609-10.
5. Seneff M, Scott J, Friedman B, *et al.* Acute theophylline toxicity and the use of esmolol to reverse cardiovascular instability. Ann Emerg Med. 1990 Jun;19(6):671-3.
6. Shannon MW. Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. Acad Emerg Med. 1997 Jul;4(7):674-8.
7. Shannon M. Hypokalemia, hyperglycemia and plasma catecholamine activity after severe theophylline intoxication. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1994;32(1):41-7.
8. Shannon M. Life-threatening events after theophylline overdose: a 10-year prospective analysis. Archives of internal medicine. 1999 May 10;159(9):989-94.
9. Shannon M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. Annals of internal medicine. 1993 Dec 15;119(12):1161-7.
10. True RJ, Berman JM, Mahutte CK. Treatment of theophylline toxicity with oral activated charcoal. Crit Care Med. 1984 Feb;12(2):113-4.
11. Undem BJ, Lichtenstein LM. Fármacos usados no tratamento da asma. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10a ed. Rio de Janeiro: McGrall-Hill, 2005. Cap. 28, p.551-66.

CAMPUS SAÚDE DA UFMG
BIBLIOTECA

O mo
colo
alta di
bustão
carbon
toxicol
leveme
lição é
é -205,
ambien
rais a 1
intensc
da met
mundo
sentido
como "

Pov
já utili
Possível
(Julian,
(Jovian)
queima
aquecir

Na
importa
a utiliz
energia
CO. O
nas câr
(Holoca
ma de "

Monóx

Monóxido de Carbono 41

Éber Assis dos Santos Júnior

CAMPUS SAÚDE DA UFMG BIBLIOTECA

O monóxido de carbono (CO) é um gás incolor, inodoro, insípido, não irritante e de alta difusibilidade, formado a partir da combustão incompleta de substâncias que contêm carbono em sua estrutura. Tem classificação toxicológica de gás asfixiante bioquímico, é levemente solúvel em água, seu ponto de ebulição é -191,5°C e seu ponto de congelamento é -205,1°C. A concentração de CO no meio ambiente pode variar de 1 ppm em áreas rurais a 160 ppm em áreas urbanas com tráfego intenso. O CO pode ser responsável por mais da metade de todas as intoxicações fatais no mundo. Por não ser detectado por qualquer dos sentidos humanos, o CO é também conhecido como "assassino silencioso".

Povos da Antiguidade (gregos e romanos) já utilizavam o CO para executar criminosos. Possível intoxicação de um imperador bizantino (Julian, o Apóstata) e a morte de seu sucessor (Jovian) foi relacionada ao CO produzido pela queima do carvão em braseiros, método usual de aquecimento de ambientes à época.

Na II Guerra Mundial, com a dificuldade da importação de combustíveis líquidos (petróleo), a utilização de madeira para geração de calor e energia produziu muitos casos de intoxicação por CO. O CO foi também um dos gases utilizados nas câmaras de gás para o massacre de judeus (Holocausto) na II Guerra Mundial e no programa de "eutanásia" de pacientes alemães julgados "incuráveis" no período 1939-1941, programa conhecido como *Action T4*.

Em 1880, William Cruikshank identificou o CO como uma substância composta de carbono e oxigênio e em meados do século XIX Claude Bernarde demonstrou que o CO causava hipóxia pela sua interação com a hemoglobina, formando a carboxi-hemoglobina (HbCO). Por volta de 1920, Otto Warburg, um bioquímico alemão, demonstrou que o CO inibia reversivelmente a respiração celular.

OCORRÊNCIA, FONTES DE EXPOSIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

As principais fontes de emissão de CO são as combustões incompletas (com aporte insuficiente de O_2) de combustíveis fósseis, carvão, óleos, papéis, plásticos, madeiras, explosivos e outros. A combustão da gasolina (veículos automotores) é a principal fonte de emissão de CO para o ambiente, já tendo chegado a 55 a 60%, podendo conter a exaustão dos automóveis sem catalisadores até 10% de CO ou 100.000 ppm.

O emprego de derivados do petróleo ou do carbono como combustíveis para produção de calor e em aquecedores domiciliares é outra importante fonte de emissão de CO. Casos de intoxicação são mais comuns no inverno e em épocas de tempestades, furacões, terremotos e

outros desastres em que há falta de luz elétrica e geradores de energia domiciliar com emissão de CO são utilizados. Os incêndios e queimadas também produzem grandes quantidades de CO.

O cigarro causa níveis altos de CO no sangue. É estimado que o fumante esteja exposto a concentrações de 400 a 500 ppm ao fumar e há descrição de acidentes fatais ao se fumar sem interrupção mais de 20 cigarros.

Em escala industrial, o CO é produzido a partir da oxidação parcial de hidrocarbonetos gasosos ou da gaseificação do carvão ou do coque e pode ser utilizado em altos-fornos e na fabricação de metanol, amoníaco, gasolinas e outros produtos.

Deste modo, os trabalhadores mais frequentemente expostos são os da indústria metalúrgica, indústria siderúrgica, mineiros, bombeiros, construtores de túneis, controladores de tráfego e trabalhadores de mecânica de automóveis.

Outra possível causa de intoxicação é a exposição ao cloreto de metileno (CH_2Cl_2), um solvente de tintas que, após absorvido, é metabolizado no fígado com formação de CO.

Dados do *Centers for Disease Control e Prevention* (CDC) dos Estados Unidos mostram que no período de 2001-2003 foram realizadas, em média, 15.200 visitas/ano a unidades de emergência por intoxicação por CO não intencional e não relacionada a incêndios, visitas que subiram para 20.636/ano no período 2004-2006. Entretanto, estudo mais recente estimou a ocorrência de cerca de 50.000 visitas/ano a unidades de emergência por ano nos Estados Unidos, incluindo as intoxicações intencionais e relacionadas a incêndios.

Nos Estados Unidos acredita-se que 5.000 a 6.000 pessoas morram por ano em virtude de exposição ao CO. A intoxicação por CO é causa frequente de suicídio (geralmente por exposição ao CO em garagens fechadas e malventiladas com motor de veículo ligado). Concentrações letais de CO podem ser atingidas em menos de 10 minutos nessas ocasiões. No período de 1979-1988, das 56.133 mortes causadas por CO nos Estados Unidos, 25.889 (46,1%) foram suicídios.

Dados do CDC mostram também que no período 1999-2004 houve, em média, 439 mortes/ano por intoxicação por CO não intencional e não relacionada a incêndios, taxa esta que representa 1,5 morte por milhão de habitantes nos Estados Unidos. Os óbitos são mais comuns em homens e em maiores de 65 anos, enquanto mulheres e menores de cinco anos visitam com mais frequência as unidades de emergência.

TOXICOCINÉTICA

A única via de absorção é a respiratória e o CO tem difusibilidade superior à do oxigênio (O_2) e à do dióxido de carbono (CO_2). O CO inalado atravessa rapidamente a membrana alvéolo-capilar e liga-se à hemoglobina formando a HbCO. A hemoglobina tem muito mais afinidade pelo CO que pelo O_2 (descrita entre 200 e 300 vezes).

Os fatores que regulam a velocidade de absorção são a relação superfície pulmonar/massa corporal, o volume respiratório/minuto, a perfusão pulmonar e o gradiente de concentração de CO entre o ar alveolar e o sangue alveolar. O aumento de qualquer um desses fatores eleva a velocidade de absorção. Assim, por exemplo, uma criança se intoxica antes que um adulto; e um trabalhador em atividade física intensa padecerá antes de um trabalhador que realiza trabalho sedentário.

Crianças também são mais predispostas à intoxicação, porque a afinidade do CO pela hemoglobina fetal é ainda maior. A concentração do CO no ar inspirado e a duração da exposição, obviamente, são fatores determinantes na toxicidade.

O CO circula no sangue ligado à hemoglobina, formando a HbCO, e em pequena fração dissolvida no plasma. Nos tecidos, as enzimas e proteínas que contêm o grupo heme possuem também elevada afinidade pelo CO, especialmente a mioglobina e os citocromos. Estima-se que cerca de 80% do CO encontram-se no sangue e o restante distribuído nos tecidos, dependendo de sua riqueza em mioglobina e citocromos. Em recente revisão são citadas várias proteínas que são alvos potenciais do CO. (Quadro 41.1).

Existe uma produção endógena de CO oriunda da decomposição da hemoglobina pela heme oxigenase, que catalisa a degradação do heme a ferro ferroso, CO e biliverdina, na presença de oxigênio molecular e NADPH reduzido. Esse catabolismo não produz mais que 1% de HbCO. Quando o metabolismo do heme está aumentado,

na anemia hemolítica, por exemplo, a produção endógena de CO também aumenta e os níveis de HbCO podem chegar a 4%. Na sepse grave e em pacientes críticos foi observado aumento da produção endógena de CO. A produção endógena de CO aumenta também com o uso de fenobarbital, difenil-hidantoína e progesterona.

O CO não é submetido a qualquer processo biotransformativo. A eliminação do CO é regulada pelos mesmos mecanismos que regulam sua absorção. A meia-vida do CO em um indivíduo adulto respirando normalmente, a nível do mar, é de cerca de quatro a cinco horas. Essa meia-vida pode ser reduzida para cerca de 80 minutos se administrado O_2 a 100% e para aproximadamente 25 minutos se for administrado oxigênio hiperbárico (2,5 a 3,0 atmosferas). Existe variação individual na taxa de eliminação.

Quadro 41.1 Lista de proteínas que são alvos potenciais da ação do monóxido de carbono

Proteína	Efeito do monóxido de carbono (ano de publicação)
Hemoglobina	Inibição (1970)
Mioglobina	Inibição (1971)
Citocromo C oxidase	Inibição (1971)
Citocromo P450	Inibição (1980)
Catalase	Inibição (1992)
Guanilil ciclase	Ativação (1994)
NO sintase	Inibição (1995)
Neuroglobina	Inibição (2000)
Prostaglandina H sintase	Ligação (2000)
Ciclooxigenase	Ativação (2001)
Triptofano dioxigenase	Inibição (2002)
NPAS2	Inibição (2002)
Citocromo C	Ligação (2002)
Citoglobina	Inibição (2003)
Ciclooxigenase	Inibição (2003)
NADPH oxidase	Inibição (2004)
Peroxidases	Ligação (2005)

Fonte: Adaptado de Wu e Wang (2005).

TOXICODINÂMICA

COMPETIÇÃO COM O O_2

As enzimas que contêm o grupo heme (Fe^{2+}) têm melhor afinidade com o CO que com o O_2. A união do CO com o átomo de Fe^{2+} é muito mais estável que a ligação com o O_2 e provoca deformação das moléculas de mioglobina e hemoglobina, que se inabilitam para o transporte de O_2. Essa união depende do equilíbrio cinético-dinâmico estabelecido pelas concentrações parciais de CO/O_2.

DIMINUIÇÃO DO TRANSPORTE DE OXIGÊNIO PELO SANGUE

O CO causa hipóxia tissular basicamente por dois mecanismos: pela diminuição da capacidade de transporte de O_2 pela hemoglobina e por alteração na curva de saturação da oxi-hemoglobina (desloca para a esquerda e modifica sua forma), que diminui a liberação de O_2 para os tecidos.

DIMINUIÇÃO DO USO DE O_2 PELOS TECIDOS

O CO liga-se também aos citocromos, especialmente ao citocromo aa_3, que intervém na cadeia respiratória mitocondrial, impedindo a utilização de O_2 pelos tecidos. Este é um segundo mecanismo, que se soma ao anterior, na produção de hipóxia tissular. Igual processo também ocorre em alguns citocromos integrantes da cadeia oxidativa microssomal, alterando diversos processos metabólicos. No músculo estriado, além dos processos anteriormente descritos, soma-se a ligação do CO à mioglobina. Essa proteína atua como transportador/armazenador de O_2 no músculo e a presença do CO resulta em efetiva produção de hipóxia nesse nível. O miocárdio tem sensibilidade especial em relação ao CO, pois é a fibra muscular estriada mais rica em mioglobina no ser humano, além de ser muito sensível à hipóxia.

EFEITOS METABÓLICOS

Durante as primeiras fases da intoxicação, em resposta à hipóxia, verifica-se aumento da

ventilação pulmonar, ocasionando mais absorção do CO e diminuição da pressão parcial arterial de CO_2 ($PaCO_2$), que compensa inicialmente a acidose metabólica produzida pela hipóxia celular. Com o aumento das taxas de HbCO, a acidose metabólica torna-se mais intensa, com aumento da concentração de ácido lático e diminuição do bicarbonato sérico. Se a hipóxia é suficientemente intensa, produz rabdomiólise com liberação de proteínas musculares na circulação sanguínea e consequente risco de nefropatia tubular obstrutiva. Outra resposta de adaptação é a vasodilatação, que produz aumento do gasto cardíaco e hipotensão. A dilatação dos vasos cerebrais dá lugar à cefaleia fronto-pariental pulsátil e dos vasos da pele e eritema generalizado. A HbCO possui cor cereja característica que pode produzir a clássica coloração de pele vermelho brilhante nos pacientes com intoxicação por CO, fenômeno raro em vida e visto mais frequentemente após o óbito. O aumento do trabalho cardíaco, juntamente com a diminuição do rendimento muscular causado pela acidose e pela saturação da mioglobina pelo CO e pela hipóxia generalizada, favorece o aparecimento de fenômenos isquêmicos cardíacos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Níveis de HbCO inferiores a 10% produzem poucos sintomas clínicos. Níveis de 10 a 30% de HbCO provocam cefaleia, náuseas, diminuição da acuidade visual e comprometimento das funções cognitivas. Níveis entre 30 e 40% de HbCO estão associados a cefaleias intensas, dispneia de esforço, vertigens, náuseas, vômitos, turvação visual, ataxia e, possivelmente, perda de consciência. Níveis superiores a 50% causam taquipneia, taquicardia, hipertensão arterial inicial, convulsões, coma e morte por choque e insuficiência cardiorrespiratória.

O diagnóstico é suspeitado baseado nos sinais e sintomas apresentados pelo paciente com história de exposição ao CO e pode ser confirmado pela dosagem de HbCO no sangue.

O Quadro 41.2 descreve efeitos agudos e crônicos no organismo humano da intoxicação por CO.

Duas síndromes tardias são descritas nos casos moderados a graves de intoxicação pelo CO. A primeira, também chamada de "rebote", é caracterizada por reaparecimento de sintomas neurológicos parecidos com os da fase aguda após intervalo assintomático, usualmente de aproximadamente três semanas (dois a 40 dias), e os sintomas relatados são cefaleia, náuseas e vômitos, confusão mental, amnésia, incontinência fecal ou urinária, ataxia, mutismo, fácies mascarada, reflexo de preensão palmar e hipertonia generalizada. A maioria dos pacientes recupera-se totalmente. A segunda relaciona-se ao aparecimento tardio de síndromes neuropsiquiátricas como demência, parkinsonismo, movimentos involuntários e psicose. Tem instalação súbita e pior prognóstico quanto à recuperação do *status* neuropsiquiátrico prévio.

Casos de morte fetal e outros efeitos tóxicos sobre o feto são relatados, como malformações e alterações funcionais.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL E EXAMES COMPLEMENTARES

A monitorização de trabalhadores expostos pode ser feita pela dosagem de HbCO no sangue, pela dosagem de CO no sangue ou pela dosagem de CO no ar expirado.

A dosagem de HbCO no sangue é o índice mais comumente utilizado e tem boa correlação com a exposição e com os efeitos sobre a saúde. A dosagem de CO no sangue requer medida separada da taxa de hemoglobina e a dosagem de CO no ar expirado é realizada quando a coleta de sangue não for possível.

Após o início da exposição a níveis constantes de CO, todos esses índices elevam-se rapidamente até cerca de três horas de exposição, quando acontece a estabilização. Após a cessação da exposição, há queda dos índices, com meia-vida de quatro a cinco horas. Deste modo, as amostras colhidas nas primeiras três horas ou 15 a 30 minutos após a cessação da exposição não devem ser utilizadas para avaliar a exposição ocupacional (monitorização biológica).

Quadro 41.2 Efeitos da exposição ao monóxido de carbono em vários sistemas do corpo humano

Cérebro e nervos periféricos	Cefaleia; síncope; distúrbio de memória; convulsões; síndrome cerebelar; pseudomigrania; diabetes *insipidus* central; disartria; parkinsonismo; tremor; coreia; atetose; labilidade emocional; neuropatia periférica; sinal de Babinski positivo; necrose e apoptose celular em córtex; gânglios da base, hipocampo, tálamo e cerebelo; edema em gânglios da base e tálamo; atrofia de cerebelo, hipocampo, corpo caloso e temporal; hidrocefalia; acatisia
Sistema hematopoiético	Elevação de hemoglobina; hematócrito; contagem de hemácias; leucocitose com neutrofilia; púrpura trombocitopênica trombótica
Rins	Glicosúria; proteinúria; hematúria; insuficiência renal aguda
Sistema cardiovascular	Disfunção ventricular esquerda; angina *pectoris* e infarto do miocárdio; arritmias; choque cardiogênico; prolongamento do intervalo QT; cardiomegalia; agravamento de claudicação intermitente
Sistema respiratório	Dispneia; edema agudo de pulmão cardiogênico e/ou neurogênico; insuficiência respiratória; síndrome de angústia respiratória do adulto
Pele	Rubor; bolhas eritematosas a violáceas em zonas de pressão; úlceras; necrose de glândulas sudoríparas; alopecia; coloração cereja
Sistema gastrintestinal	Náuseas e vômitos; cólicas abdominais; diarreia; hemorragia digestiva; úlcera gástrica; hepatomegalia
Músculos	Mionecrose; rabdomiólise
Sistema auditivo	Perda auditiva neurossensorial; distúrbio vestibular; potenciação do efeito do ruído
Sistema ocular	Perda visual; midríase; nistagmo; diminuição da acuidade visual; ambliopia; retinopatia; neuropatia óptica
Sistema endócrino e distúrbios metabólicos	Hiperglicemia; diminuição de T3; hipertireoidismo; acidose metabólica; hipocalemia

Nos casos de intoxicação aguda, o exame laboratorial utilizado é a dosagem de HbCO no sangue. Em adultos não fumantes, a HbCO é encontrada normalmente na taxa de 0,5 a 3,0%, em fumantes está em torno de 7,0%.

A gasometria arterial mostra pressão parcial de O_2 (PaO_2) normal com saturação arterial de oxigênio (SaO_2) diminuída. Alcalose respiratória, devida à hiperventilação, é comumente encontrada nas fases iniciais, embora a falência respiratória seja um complicante frequente dos casos de intoxicações graves. Quando se constata hipóxia tecidual a acidose metabólica se desenvolve.

As dis-hemoglobinemias, como a carboxi-hemoglobinemia e a metemoglobinemia, falseiam os valores da oximetria de pulso (SpO_2). No caso de intoxicação por CO, a HbCO superestima a SaO_2. Assim, a oximetria de pulso não deve ser utilizada como parâmetro de oxigenação.

O eletrocardiograma pode mostrar alterações isquêmicas agudas ou infarto agudo do miocárdio, além de vários tipos de arritmias. Dosagens de marcadores de lesão miocárdica (CK, troponina) devem ser realizadas, assim como glicemia, eletrólitos e marcadores de função renal.

TRATAMENTO

O tratamento inicial é o mesmo que deve ser dispensado a todo paciente grave, qual seja, proteção e manutenção da permeabilidade de vias aéreas, oxigenioterapia precoce e na maior fração possível (ideal 100%), assistência ventilatória, se necessária, acesso venoso e manutenção da pressão arterial e da pressão de perfusão em níveis adequados e tratamento de lesões e/ou intoxicações associadas.

O CO é eliminado do organismo pela respiração e a taxa de eliminação depende da ventilação, do fluxo sanguíneo pulmonar e da concentração de O_2 no ar inspirado. O indivíduo intoxicado deve, então, ser imediatamente removido do ambiente rico em CO e deve ser administrado O_2.

Atenção especial deve ser dada ao padrão respiratório de vítimas de incêndio, devido à possibi-

lidade de queimadura de vias aéreas (com necessidade de intubação profilática), de intoxicação também por cianeto e de lesões traumáticas.

O O_2 deve ser administrado a 100% por máscara facial com reservatório ou por tubo endotraqueal, já no ambiente pré-hospitalar. O objetivo é diluir e deslocar o CO de seus sítios de ligação. A oxigenioterapia deve ser mantida até a concentração de HbCO cair a níveis abaixo de 10%.

A utilização de câmara hiperbárica para administração de O_2 de 2,5 a 3,0 atmosferas pode ser tentada, quando disponível, em pacientes graves, comatosos, particularmente aqueles com HbCO acima de 40%.

A indicação da terapia hiperbárica é amplamente debatida e indicada pelas sociedades/associações de medicina hiperbárica e existem vários estudos na literatura que recomendam o seu uso. Tais estudos estão embasados na constatação de que o O_2 hiperbárico reduz os níveis de HbCO mais rapidamente, induz vasoconstrição cerebral que pode reduzir a pressão intracraniana e o edema cerebral, reduz mais rapidamente a dissociação do CO com os citocromos e previne a peroxidação lipídica cerebral (lesão oxidativa), que pode ocorrer após a intoxicação.

Entretanto, em recentes revisões, incluindo a da *Cochrane Database of Systematic Reviews*, não ficou demonstrado o benefício do O_2 hiperbárico na redução das sequelas decorrentes da intoxicação grave. Há que se salientar que existe risco de convulsões, embolia gasosa e barotrauma (ruptura de membrana timpânica, barotrauma em seios da face, pneumotórax), além dos riscos decorrentes do transporte do paciente crítico.

Arritmias, síndrome coronariana aguda, distúrbios metabólicos e eletrolíticos devem ser tratados com protocolo próprio. Casos que cursam com rabdomiólise demandam hidratação venosa vigorosa.

Todos os pacientes devem receber monitorização eletrocardiográfica por seis horas, no mínimo. Se houver arritmia essa monitorização deve estender-se por pelo menos 24 horas.

PROGNÓSTICO

Lesões neurológicas podem ocorrer na intoxicação aguda grave por CO, particularmente necrose bilateral do globo pálido. Em um estudo, 2,7% de um grupo de 2.360 pacientes tiveram sequela neurológica e o seguimento por dois anos mostrou que em 11,8% a sequela foi permanente. Tais constatações demandam necessidade de acompanhamento ambulatorial quando da alta hospitalar.

Existem estudos que demonstram que a oxigenioterapia hiperbárica reduz a frequência da sequela cognitiva, porém a indicação da terapia hiperbárica é ainda controversa e carece de evidência científica (Figura 41.1).

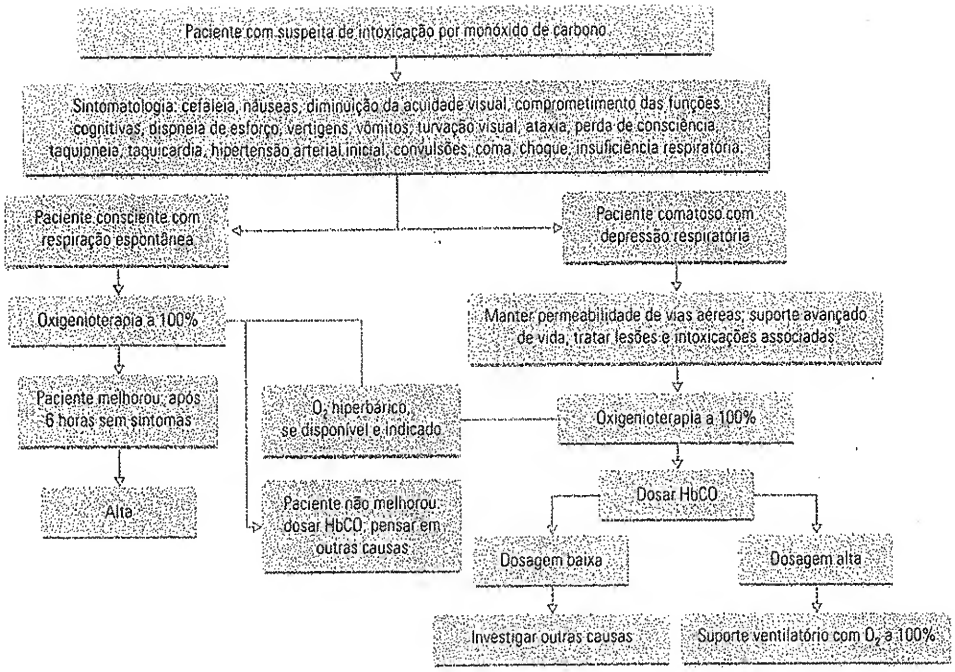


Figura 41.1 Abordagem ao paciente com suspeita de intoxicação por monóxido de carbono.

REFERÊNCIAS

1. Abelsohn A, Sanborn MD, Jessiman BJ, *et al.* Identifying and managing adverse environmental health effects: 6. Carbon monoxide poisoning. Cmaj. 2002 Jun 25;166(13):1685-90.
2. Blumenthal I. Carbon monoxide poisoning. J R Soc Med. 2001 Jun;94(6):270-2.
3. Chang MY, Lin JL. Central diabetes insipidus following carbon monoxide poisoning. Am J Nephrol. 2001 Mar-Apr;21(2):145-9.
4. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. J Korean Med Sci. 2001 Jun;16(3):253-61.
5. Colomb-Lippa D. Acute carbon monoxide exposure: diagnosis evaluation, treatment. Jaapa. 2005 Jan;18(1):41-6.
6. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. N Engl J Med. 1998 Nov 26;339(22):1603-8.
7. Fisher J. Carbon monoxide poisoning: a disease of a thousand faces. Chest. 1999 Feb;115(2):322-3.
8. Guevara JL, Pueyo VM. Carbono y sus compostos inorgánicos. In: Guevara JL, Pueyo VM. Toxicologia Medica – Clínica y Laboral. Madrid: Mcgraw-Hill – Interamericana de Espanã; 1995. p.195-204.
9. Hampson NB, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning: a new incidence for an old disease. Undersea Hyperb Med. 2007 May-Jun;34(3):163-8.
10. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1994;32(6):613-29.
11. Juurlink DN, Buckley NA, Stanbrook MB, *et al.* Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Database Syst Rev. 2005(1):CD002041.
12. Kao LW, Nanagas KA. Carbon monoxide poisoning. Med Clin North Am. 2005 Nov;89(6):1161-94.
13. King M, Bailey C. Centers for Disease Control e Prevention. Carbon monoxide-related deaths – United States, 1999-2004. MMWR 2007;56(50):1309-12.
14. Mak TW, Kam CW, Lai JP, *et al.* Management of carbon monoxide poisoning using oxygen therapy. Hong Kong Med J. 2000 Mar;6(1):113-5.
15. McGregor JM. Carbon Monoxide. In: Harbison RD. Hamilton & Hardy's – Industrial Toxicology. 5ª. Ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc.; 1998. p.165-70.

16. Neubauer RA, Neubauer V, Nu, AKCH, Maxfield WS. Treatment of late neurologic sequelae of carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxigenation: a case series. Journal of American Physician and Surgeons 2006;11(2):56-9.

17. Piantadosi CA. Carbon monoxide poisoning. Undersea Hyperb Med. 2004 Spring;31(1):167-77.

18. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. J Neurol Sci. 2007 Nov 15;262(1-2):122-30.

19. Raub JA. Carbon monoxide. Environmental Health Criteria 213. 2ed. Geneva: World Health Organization, 1999. 464p.

20. Santos Jr. EA, Alves FMT, Andrade Filho A. Monóxido de Carbono. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. Belo Horizonte: Folium; 2001. p.217-23.

21. Satran D, Henry CR, Adkinson C, *et al.* Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. J Am Coll Cardiol. 2005 May 3;45(9):1513-6.

22. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, *et al.* Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. Med J Aust. 1999 Mar 1;170(5):203-10.

23. Silver S, Smith C, Worster A. Should hyperbaric oxygen be used for carbon monoxide poisoning? Cjem. 2006 Jan;8(1):43-6.

24. Téllez J, Rodrígues A, Fajardo Á. Contaminación por monóxido de carbono: um problema de salud ambiental. Rev Salud Pública 2006;8(1):108-17.

25. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, *et al.* Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med. 2002 Oct 3;347(14):1057-67.

O naftaler
cânfora
em comum
ma adulta
de possuir
Tais utilida
utilizadas
quências t
de intoxica

Tanto
são comer
pequenas
metro. Ess
na prática
alto grau
benignida
portância
alguns me
diferencia
discutidos

Felizm
naftaleno
revela é q
obter-se n
banos de p

A cân
forma de u
quenas bo
te de velas
com esse

Naftaleno, Paradiclorobenzeno e Cânfora 42

Mariana Borges Dias
Lucas Ferreira Sant'Ana
Alberto Sissao Sato

O naftaleno, o paradiclorobenzeno (PDB) e a cânfora são substâncias distintas que possuem em comum a ação antitraça, matando tanto a forma adulta quanto larvária desse artrópode, além de possuir ação de desodorizador de ambiente. Tais utilidades fazem com que sejam largamente utilizadas em nosso meio, porém como consequências também apresentam significativa taxa de intoxicações.

Tanto o naftaleno quanto o PDB e a cânfora são comercializados, entre outras, na forma de pequenas esferas brancas de quase 1 cm de diâmetro. Essa semelhança tem grande importância na prática clínica, visto que o naftaleno possui alto grau de toxicidade contrapondo à relativa benignidade do PDB e da cânfora. Visto a importância dessa diferenciação, foram propostos alguns metódos bastante simples que permitem a diferenciação dos compostos. Tais métodos serão discutidos posteriormente.

Felizmente há tendência atual a se substituir naftaleno pelo PDB, no entanto, o que a prática revela é que essa atitude é lenta e ainda é fácil obter-se naftaleno, especialmete em centros urbanos de pequeno porte.

A cânfora é encontrada principalmente na forma de um pó branco semelhante ao talco e pequenas bolinhas, mas também como componente de velas e óleos. A incidência de intoxicações com esse produto é extremamente baixa e seus efeitos tóxicos são de reduzida intensidade. Por esses motivos não abordaremos os detalhes dessa intoxicação, apenas serão ressaltados os aspectos de diferenciação do produto.

NAFTALENO

Trata-se de substância cristalina branca, em forma de lâminas, volátil, com odor característico da categoria dos hidrocarbonetos aromáticos, cujo primeiro relato de uso foi em 1841 no tratamento da febre tifoide. Já em 1942 foi utilizado como anti-helmíntico e há descrição de seu uso como antisséptico e no tratamento de doenças dermatológicas. Atualmente, além de seu conhecido uso como antitraças, também é empregado na produção de tinturas, explosivos, vermífugos veterinários, ácido ftálico, corantes, resinas sintéticas, lubrificantes, plásticos, solventes e derivados halogenados da naftalina (inseticidas, fungicidas e impregnantes para madeira).

Desde que começou a ser utilizado, inúmeros casos de intoxicação foram relatados, inclusive em recém-nascidos que entraram em contato com o vapor do naftaleno. A maioria dos incidentes em nosso meio acontece com crianças por contato acidental e na maioria das vezes não chegam a ameçar a vida do infante.

FARMACOLOGIA

O naftaleno está naturalmente nos óleos essenciais das raízes de Radix e Herba. É disponível comercialmente em diversas formas (pó, flocos, esferas, cubos), mas, em nosso meio, principalmente como bolinhas brancas, cada uma contendo em torno de 0,5-5 g de naftaleno. Sua absorção pode ocorrer pelo trato GI, contato com a pele ou vias aéreas. Devido às suas propriedades lipofílicas, as substâncias oleosas (óleos na pele e alimentos gordurosos no trato gastrintestinal) potencializam sua absorção.

O naftaleno por si só não é tóxico, porém a metabolização hepática gera produtos nocivos. Entre os metabólitos, o mais danoso é o alfa-naftol, responsável por estresse oxidativo que pode levar à hemólise e metemoglobinemia, duas das principais manifestações dessa intoxicação.

A quantidade necessária para levar à morte não é bem estabelecida, havendo muitas divergências na literatura. Em crianças, a exposição via oral de 80-100 mg/kg pode ser letal. No entanto, há relatos de morte em crianças com a ingestão de apenas uma bolinha. Em adultos a dose letal é estimada em 2-15 g, com registro, na literatura, de óbito com 74 mg/kg. Concentrações acima de 15 ppm no ar podem levar à irritação ocular.

FISIOPATOLOGIA

O estresse oxidativo produzido pelo naftaleno pode levar à metemoglobinemia e/ou à hemólise. Quando esse estresse conduz à oxidação do átomo de ferro da hemoglobina do estado ferroso +2 ao estado férrico +3, há o surgimento da metemoglobina. Quando o estresse leva à dissociação da hemoglobina em heme+globina, há a precipitação desses compostos na hemácia, promovendo a formação do corpúsculo de Heinz. Essa precipitação faz com que a célula seja mais suscetível à hemólise pelo sistema retículo-endotelial. Metemoglobinemia e hemólise são fenômenos independentes, podendo ocorrer simultaneamente ou não, apesar do último ser muito mais frequente.

Pacientes com deficiência da enzima glicose-6- fosfato desidrogenase (G6PD) apresentam mais chances de desenvolver esses dois quadros, em especial a hemólise.

Recém-nascidos têm mais chance de desenvolverem metemoglobinemia, pois a hemoglobina fetal possui a enzima NADH menos ativa, diminuindo quantitativamente a conversão do ferro no estado férrico +3 ao estado ferroso +2.

CLÍNICA

O naftaleno pode ser irritante para olhos, pele e mucosas. Sua toxicidade, entretanto, é mais comum após ingestão. Sinais e sintomas de intoxicação incluem cefaleia, náusea, vômito, diaforese, cansaço, diarreia, dor abdominal e febre.

As manifestações neurológicas como letargia, convulsões e coma acontecem eventualmente e estão associadas a casos mais graves. Exposição dérmica pode resultar em dermatite de contato e exposições repetidas ao vapor podem causar úlceras de córnea, opacidades oculares, cefaleia, mal-estar e vômitos. Casos graves podem evoluir com lesão aguda pulmonar, anemia, metemoglobinemia, hipercalemia, hepatomegalia, esplenomegalia, disúria, albuminúria, hemoglobinúria, oligúria e insuficiência renal aguda.

As principais e mais frequentes manifestações de gravidade, no entanto, consistem na hemólise intravascular aguda e metemoglobinemia, sendo a primeira muito mais comum. Ambas podem se tornar evidentes 24-48 horas após a exposição, mas tipicamente acontecem após três dias devido ao tempo necessário para que haja a metabolização do naftaleno. Pacientes com deficiência de G6PD são particularmente susceptíveis a esse quadro. Os sinais presentes incluem: astenia, palidez, taquicardia, icterícia, kernicterus e urina escura – estes três últimos característicos da hemólise. A hemólise tardia, se não abordada de maneira adequada, pode levar o paciente a óbito. Em pacientes cianóticos com ausência de resposta ao suporte ventilatório, deve-se sempre suspeitar de metemoglobinemia. Lesão renal aguda pode ser detectada secundária à hemólise maciça, ocasionando hemoglobinúria.

O contato com naftaleno durante a gravidez afeta tanto a gestante quanto o feto, sendo que ambos podem desenvolver quadro de anemia hemolítica.

EXAMES COMPLEMENTARES

Nenhum exame diagnóstico específico é indicado, apesar do naftaleno e seus derivados poderem ser encontrados na urina e sangue, confirmando o diagnóstico.

A maioria dos casos com ingestão não intencional de nataleno não necessita de suporte médico. Os casos que devem ser conduzidos com mais cautela são aqueles com ingestão proposital, ingestão de mais de uma "bolinha" ou equivalente, os com sinais e/ou sintomas de toxicidade e os portadores de deficiência de G6PD. Assim sendo, inicialmente devem ser pedidos:

- **hemograma:** que pode mostrar reticulocitose, anemia microcítica, hipocrômica, anisocitose, microesferocitose, diminuição do hematócrito, leucocitose e corpúsculo de Heinz intracelular. Tais alterações no sangue periférico tendem a ocorrer nas primeiras 24 horas;
- **bilirrubinas:** hiperbilirrubinemia pode ocorrer principalmente à custa da elevação da bilirrubina indireta;
- **haptoglobina sérica:** encontra-se baixa, pois é eliminada pelos rins na forma do complexo bilirrubina-haptoglobina;
- **LDH:** há elevação devido à hemólise;
- **urina rotina:** pode revelar hemoglobinúria micro ou macroscópica;
- ionograma, provas de função hepática e renal;
- quando há suspeita da deficiência de G6PD, a dosagem dessa enzima identifica os indivíduos com alto risco de desenvolver hemólise. Esse exame deve ser pedido precocemente, pois uma vez que o quadro de hemólise já tenha se instalado, o resultado pode ser falsamente negativo;
- a metemoglobinemia pode ser detectada com o uso do cooxímetro.

TRATAMENTO

Não há antídoto específico. O tratamento é sintomático e suportivo. Inicialmente deve ser realizada a prevenção da absorção do produto, caso a via tenha sido GI, pela a indução de vômitos, desde que não exista risco de rebaixamento do sensório. Esse procedimento se justifica pela ineficácia da lavagem gástrica em remover as "bolinhas" de naftaleno e pelo alto potencial de toxicidade sistêmica. A indução do vômito pode ser feita até duas horas após a ingestão e deve ser seguida do uso de carvão ativado, 1 g/kg até o máximo de 50 g. No caso da ingestão de grande quantidade avaliar o uso de irrigação intestinal com eletrólito de polietilenoglicol. A exposição cutânea deve ser tratada com a remoção das roupas e lavagem da pele com água e sabão repetidas vezes. As convulsões podem ser tratadas com benzodiazepínicos (diazepam por via intravenosa, 5-10 mg em adultos e 0,2-0,5 mg em crianças, repetidos até a cada cinco minutos, se necessário. Se, todavia, persistirem convulsões recorrentes após 30 mg de diazepam em adultos ou 10 mg em crianças (> 5 anos), considerar tratamento adicional com fenitoína, fenobarbital ou propofol.

O tratamento da hemólise exige atenção especial do médico. Deve-se prover boa hidratação para prevenir o quadro de lesão renal aguda por hemoglobinúria. A alcalinização pode ajudar a evitar esse quadro. Lembrar que a complicação da hemólise é a hipercalemia. Pacientes que apresentam hemólise ameaçadora à vida e anemia podem requerer transfusão de concentrado de hemácias. Critério para transfusão: Hb <7 g/dL ou Hb>7 g/dL, mas com manifestações clínicas significativas de anemia.

Felizmente a maioria dos pacientes com a função da medula óssea intacta é capaz de compensar a hemólise, aumentando a reticulocitose.

Indivíduos com metemoglobinemia sintomática devem receber o antídoto azul de metileno a 1% na dose de 1-2 mg/kg, via IV, diluído e administrado lentamente.. Essa substância tem a função de converter o ferro da hemoglobina do estado férrico +3 para o estado ferroso +2, devolvendo a conformação fisiológica da Hb. Podem ser necessárias doses adicionais.

Nos casos de mais instabilidade deve-se estar atento para a hipotensão, arritimias, depressão respiratória, hipoglicemia, hipóxia e distúrbios hidroeletrolíticos.

PROGNÓSTICO

A maioria dos casos evolui bem e os pacientes apresentam apenas sintomas gerais (náuseas, dor abdominal, febre, vômitos e diarreia) ou ficam assintomáticos.

Como a hemólise pode ocorrer até três dias após a intoxicação, o paciente deve ser orientado no momento da alta hospitalar a retornar caso apresente sinais sugestivos de hemólise, além de controle clínico ambulatorialmente.

PARADICLOROBENZENO

HISTÓRICO

O PDB atualmente é largamente utilizado como inseticida, mas também como desinfetante, repelente e solvente industrial. Em 1995 estudo demontrou que o 2-5-diclorofenol, um metabólito do PDB, foi encontrado na urina de 98% da população dos EUA.

A maioria dos relatos de intoxicação é por crianças que ingeriram "bolinhas" de PDB e não há toxicidade significativa. Os casos mais frequentes de toxicidade grave são devidos à exposição crônica ao produto, principalmente por pacientes que ingerem a "bolinha" regularmente.

FARMACOLOGIA/FISIOPATOLOGIA

O PDB é uma substância incolor, sólida à temperatura ambiente, com odor típico e sua superfície parece ser úmida ou oleosa. Pode ser encontrado puro na forma de cristais ou em combinação com outros produtos químicos. É vendido ainda dissolvido em solventes.

A fisiopatologia desse agente ainda não foi elucidada. Embora rara, sua toxicidade ao ser humano pode acontecer através de ingestão, inalação e contato com pele e mucosas.

Após sua rápida metabolização pelo fígado, seus metabólitos acumulam-se no tecido lipídico e podem ser liberados lentamente para a corrente sanguínea a partir de então. Tal deposição pode ocorrer, inclusive, na bainha de mielina, o que justifica sua potencial, embora rara, neurotoxicidade. A presença de substâncias gordurosas no trato GI facilita sua absorção. Por esse motivo, tomar leite, um dos hábitos mais comuns após ingestão acidental de veneno, está contraindicado.

Concentrações no ar acima de 50 ppm podem levar à irritação de vias aéreas, olhos e pele. Ingestões de até 5 g em crianças e até 20 g em adultos costumam ser bem tolerados.

CLÍNICA

O PDB é reconhecidamente pouco tóxico ao ser humano. Seu contato com a pele, olho ou mucosa nasal pode causar irritação. Ele também possui ação irrtante ao trato GI e, quando ingerido, pode levar a náuseas, vômitos e diarreia. Embora raros, há relatos na literatura de pacientes que evoluíram com erosão gástrica, lesão hepática e edema pulmonar.

A exposição crônica pode levar à encefalopatia devido à sua ação lesiva sobre a bainha de mielina. Os sinais clínicos de tal intoxicação podem ser ataxia, disartria, fraqueza, neuropatia periférica.

EXAMES COMPLEMENTARES

Tanto o PDB quanto seu metabólito podem ser encontrados no sangue e na urina, o que comprova o contato com a substância. No entanto, a pesquisa quantitativa ou qualitativa não é indicada rotineiramente.

TRATAMENTO

O tratamento deve ser sintomático, já que não há antídoto específico. A lavagem gástrica ainda não foi estudada em pacientes que ingeriram o PDB. Seu uso, todavia, estaria indicado na ingestão de grandes quantidades do produto e em ingestões intencionais.

DIFERENCIAÇÃO NAFTALENO X PDB X CÂNFORA

Frequentemente o médico depara com situação de ingestão de "bolinhas" de naftalina. É de fundamental importância realizar então a identificação dessas substâncias já que a abordagem será distinta para os três intoxicantes. O Quadro 42.1 apresenta alguns testes usados para identificação destas substâncias.

Embora alguns desses testes pareçam simples, há de se fazer uma leitura crítica. A diferenciação do naftaleno x PDB a partir de uma solução saturada (uma solução é saturada quando parte do soluto já não consegue se dissolver no solvente) de água com sal se mostra a mais eficaz

para esse objetivo, pois além do baixo custo é de execução simples, como demonstrado nas Figuras 42.1 e 42.2. A utilização da chama (Figura 42.3), apesar de muito útil, não é de execução tão fácil e pode gerar resultado falso-negativo.

Esses dois métodos não têm utilidade quando o paciente não traz o agente toxicante. A solução encontrada foi a utilização de Rx quando a via de contaminação foi o TGI.

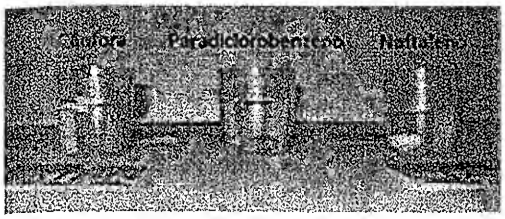


Figura 42.1 Cânfora, PDB e naftaleno em água potável.

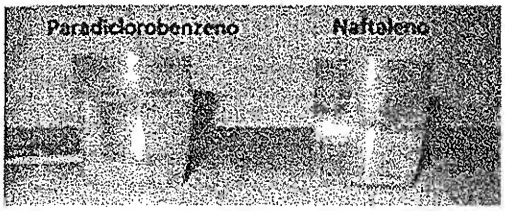


Figura 42.2 Paradiclorobenzeno e naftaleno em água saturada com NaCl.

A Figura 42.3 revela que o PDB é nitidamente mais radiopaco do que o naftaleno. Essa diferenciação é difícil de se fazer na prática clínica, visto que a quantidade de radiação utilizada em cada paciente é variável, o que levará a graus variados de radiopacidade do PDB (Figura 42.4). Em recém-nascidos, por exemplo, a baixa quantidade de radiação empregada pode fazer com que o naftaleno fique tão radiopaco quanto o Rx de uma de bolinha de PDB em um adulto, no qual maior quantidade de radiação será administrada. Entretanto, há necessidade de melhor sistematização desse método para que ele seja incluído na rotina da propedêutica em intoxicação por naftalina.

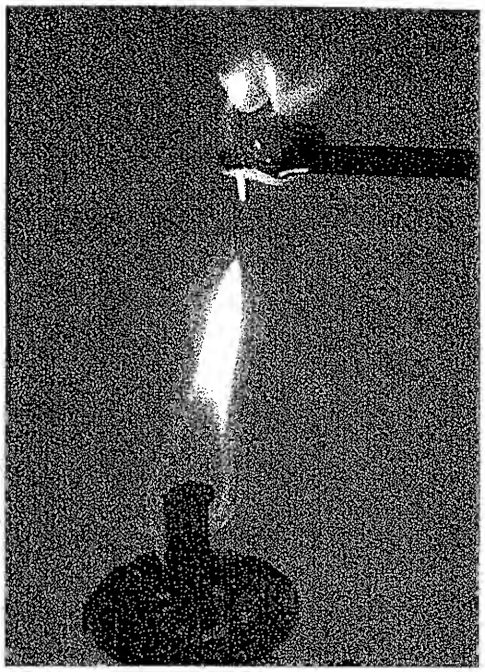


Figura 42.3 PDB em contato com fogo produzindo chama verde.

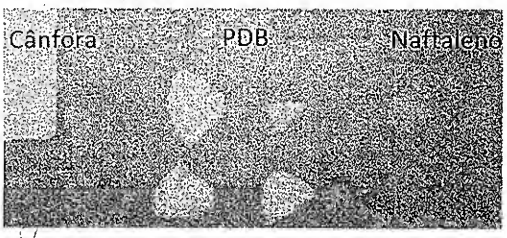


Figura 42.4 Radiopacidade da cânfora, PDB e naftaleno.

Quadro 42.1 Teste utilizado para identificação da composição de "bolinha de naftalina"

Método	Cânfora	Naftaleno	Paradiclorobenzeno
Colocar em água potável	Flutua	Afunda	Afunda
Colocar em água saturada com NaCl	Flutua	Flutua	Afunda
Contato com chama	Produz chama alaranjada	Produz chama alaranjada	Produz chama alaranjada inicialmente e depois verde
Radiopacidade	Discretamente radiopaco	Discretamente radiopaco	Radiopacidade moderada
Adição de clorofórmio + cloreto de amônio	Não testado	Torna-se azul	Não muda de cor

PROGNÓSTICO

O prognóstico é bom e na maioria dos casos manifestam-se apenas sintomas gerais (náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia) ou os pacientes permanecem assintomáticos. Como a maioria das intoxicações por "bolinhas de naftalina" acomete crianças, a prevenção desses acidentes é de fundamental importância.

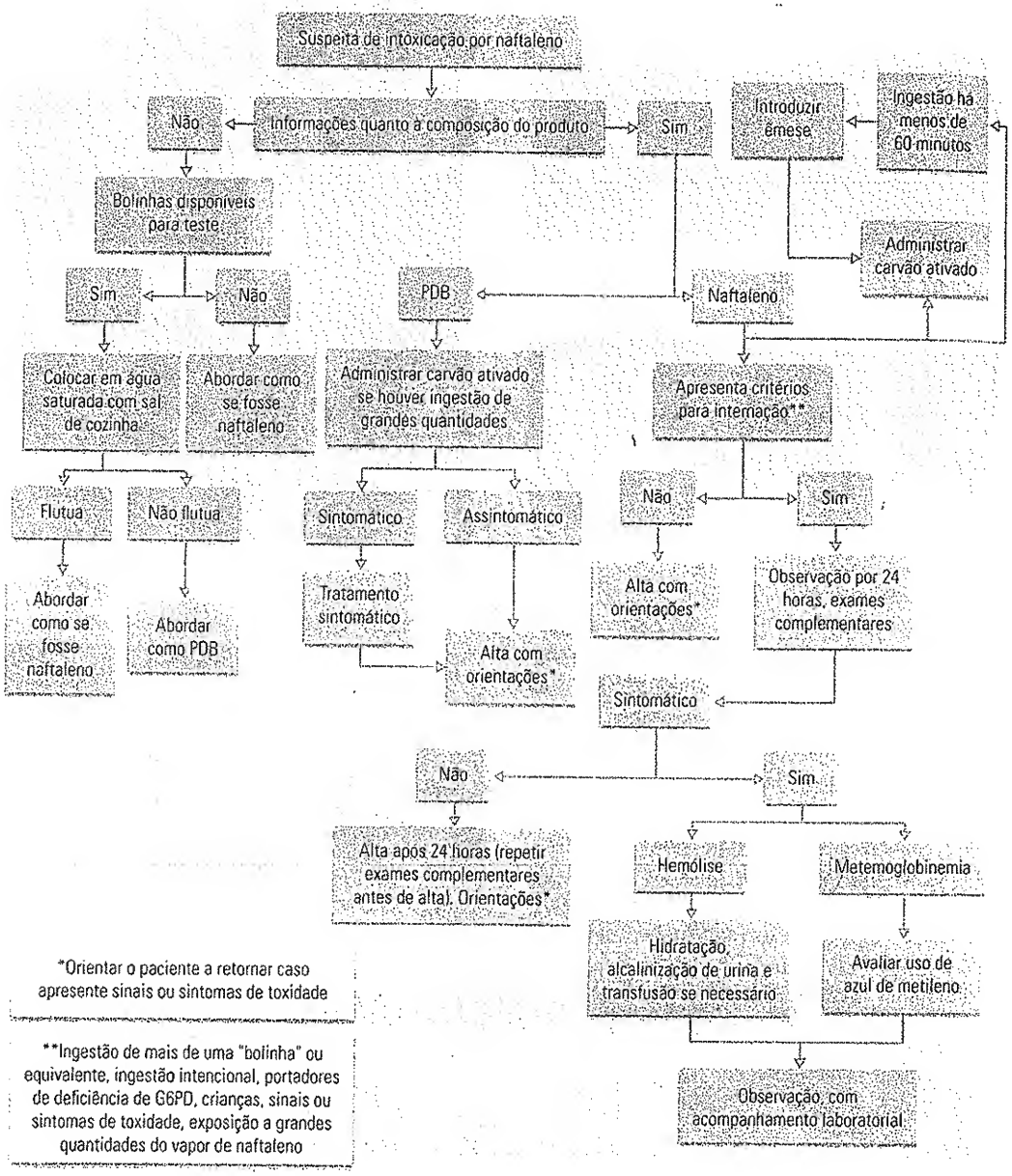


Figura 42.5 Abordagem do paciente que ingeriu "bolinhas de naftalina".

REFERÊNCIAS

1. Gidron E, Leurer J. Naphthalene poisoning. Lancet. 1956 Feb 4;270(6910):228-31.
2. Goldfrank LR, Bania TC. Camphor and Mothballs. In Goldfrank LR, Florenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howlland MA, Hoffman RS. Goldfrank's Toxicologic Emer-gencies. Norwalk: Appleton & Lange, 1994: 1095-2002.
3. Lee AY, Chung SS. Involvement of aldose reductase in naphthalene cataract. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998 Jan;39(1):193-7.
4. Litovitz TL. Household Products. In Hanson W. Toxic Emergencies. New York: Livingstone, 1984:247-249.
5. Harden RA, Baetjer AM. Aplastic anemia following exposure to paradichlorobenzene and naphthalene. J Occup Med. 1978 Dec;20(12):820-2.
6. Woolf AD, Saperstein A, Zawin J, *et al.* Radiopacity of household deodorizers, air fresheners, and moth repellents. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1993;31(3):415-28.
7. Avila E, Schraeder P, Belliappa A, *et al.* Pica with paradichlorobenzene mothball ingestion associated with toxic leukoencephalopathy. J Neuroimaging. 2006 Jan;16(1):78-81.
8. Lim HC, Poulose V, Tan HH. Acute naphthalene poisoning following the non-accidental ingestion of mothballs. Singapore Med J. 2009 Aug;50(8):e298-301.
9. Bates N. Mothball poisoning. Emerg Nurse. 2002 May;10(2):24-8.
10. Murray SB, Dwight-Johnson M, Levy MR. Mothball induced encephalopathy presenting as depression: it's all in the history. Gen Hosp Psychiatry. 2010 May-Jun;32(3):341 e7-9.
11. Micromedex 1.0 – Poisindex [base de dados na internet]. Thomson Reuters. Atualizada em 15 de Junho de 2009; acesso em 26 de Julho de 2010. Naphthalene; [30]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/.
12. Micromedex 1.0 – Poisindex [base de dados na internet]. Thomson Reuters. Atualizada em 14 de Agosto de 2009; acesso em 10 de Agosto de 2010. Paradichlorobenzene; [19]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/.
13. Kuffner EK. Camphor and Moth Repellents. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LW. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hil; 2006. p. 1399-1404.

As se
de
classe
Serpen
possue
são: os
do a c
pálpeb
têm es
posteri
possue
por mo
em situ
distend
o anim
te um
têm vis
sação,
se proc
de Jaco
possui
chamac
na com
serpent
de calo

Exis
bre o n
no mur
distribu
importâ
estudos

Olidis

Ofidismo 43

Adebal de Andrade Filho
Délio Campolina
Mariana Borges Dias

As serpentes surgiram há cerca de 130 milhões de anos. Elas pertencem à classe *Reptilia*, subclasse *Lepidosauria*, ordem *Squamata*, subordem Serpentes, grupo *Vertebrata*. São animais que não possuem patas. Outros detalhes da sua anatomia são: os órgãos internos de forma alongada seguindo a conformação de seus corpos; não possuem pálpebras móveis e abertura externa do ouvido; têm escamas epidérmicas e vestígios de membros posteriores, sob forma de esporões. Como não possuem membros locomotores, elas se movem por movimentos serpentiformes. Quando se veem em situação de perigo, podem se enrodilhar e se distender subitamente (bote), atingindo a presa ou o animal agressor. O bote atinge aproximadamente um terço do seu comprimento. As serpentes têm visão e audição limitadas, mas, em compensação, possuem olfato muito desenvolvido, que se processa através da língua bífida e dos órgãos de Jacobson. A maioria das espécies peçonhentas possui um orifício situado entre o olho e a narina, chamado fosseta loreal (Figura 43.1), que funciona como órgão termorreceptor, permitindo que as serpentes que as possuem possam localizar fontes de calor (presas ou predadores).

Existe divergência entre os vários autores sobre o número de espécies de serpentes existentes no mundo. No Brasil, há cerca de 320 espécies distribuídas em 75 gêneros, dos quais quatro têm importância médica. Recentemente, com novos estudos comparativos e informações moleculares, ocorreram algumas mudanças na classificação de serpentes peçonhentas brasileiras.

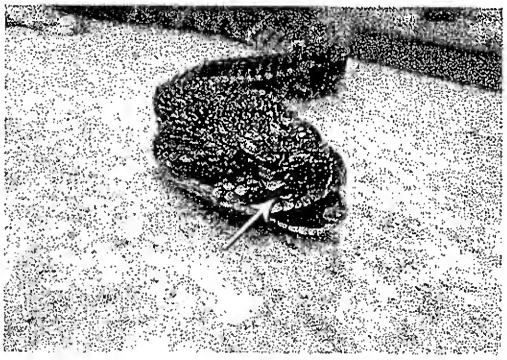


Figura 43.1 Serpente peçonhenta – destaque fosseta loreal.

As espécies de serpentes do anteriormente denominado gênero *Bothrops*, com as mudanças da taxonomia, estão distribuídas em cinco gêneros: *Bothriopsis*, *Bothrocophias*, *Bothropoides*, *Bothrops* e *Rhinocerophis*.

Ainda há discussão em relação às cascavéis, se seriam ou não alocadas no gênero *Caudisona*. Até o momento manteremos esses animais no gênero *Crotalus*, aguardando definição dos especialistas em herpetologia.

Quanto aos gêneros *Lachesis* (Surucucu), *Leptomicrurus* e *Micrurus* se mantiveram como antes.

Essas mudanças são importantes, mas para fins de diagnóstico e tratamento, neste capítulo,

manteremos a denominação antiga dos acidentes ofídicos já consagrada pelo uso: acidentes botrópico, crotálico, laquético e elapídico.

No Brasil foram notificados através do SINAN no ano de 2011 (dados atualizados até 26/06/2012) 30.826 casos de acidentes ofídicos distribuídos de acordo com o gênero da seguinte forma: *Bothrops* 22.163; *Lachesis* 1.005; *Crotalus* 2.604; *Micrurus* 234; não peçonhentos 1.230; ignorados 3.450. O número de óbitos foi de 143. Aqui cabe a ressalva de que esse número é provavelmente mais alto, devido à subnotificação, principalmente em algumas regiões do país, como a Norte.

A ocorrência do acidente ofídico está relacionada ao aumento das atividades do setor agropecuário, que nas regiões Sul e Sudeste correspondem aos meses de setembro a março. Na região Nordeste concentram-se de janeiro a maio. Na região Norte não se observa essa sazonalidade. No inverno, verifica-se menos atividade das serpentes, o que também contribui para a redução do número de acidentes nas regiões Sul e Sudeste.

Em mais de 70% dos acidentes registrados, as picadas ocorrem no pé e na perna e menos de 20% na mão e o antebraço. Esses números mostram que o uso de botas de cano alto e luvas de raspa de couro poderiam prevenir significativo número de acidentes ofídicos.

Os acidentes provocados por serpentes não peçonhentas representam significativo percentual de casos atendidos em pronto-atendimento, por isso a identificação correta do animal agressor é extremamente importante para se instituir o tratamento adequado ou liberar o paciente logo após o primeiro atendimento (Figura 43.2).

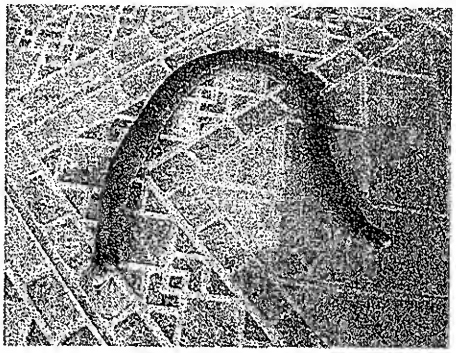


Figura 43.2 Animal não peçonhento. Foto: Cintia Silva.

A identificação das serpentes pode ser realizada por um indivíduo minimamente treinado. Do ponto de vista médico, é necessária e suficiente a identificação do gênero ao qual o ofídio pertence, já que a soroterapia é feita baseada neste e não na espécie. Para tanto, o primeiro passo é localizar um orifício entre o olho e a narina (fosseta loreal). Pode-se afirmar com certeza que, existindo a fosseta loreal, trata-se de animal peçonhento. Exceção são as corais verdadeiras: não possuem fosseta loreal, mas são peçonhentas. A partir daí, deve ser seguido o fluxograma recomendado pelo Ministério da Saúde, com pequenas modificações (Figura 43.3). Esse fluxograma possibilita a classificação dos gêneros de serpentes com importância médica.

A dentição também pode ajudar na identificação da serpente, podendo ser: (Figura 43.4 A e B)

- **áglifas:** os dentes da arcada superior são do mesmo tamanho e não apresentam sulcos. Exemplo: boídeos e alguns colubrídeos;
- **opistóglifas:** apresenta um ou mais pares de dentes, na arcada superior, maiores e sulcados longitudinalmente. Exemplo: *Philodryas*, *Clelia* e falsas corais;
- **proteróglifas:** possuem presas anteriores diferenciadas, fixas e sulcadas. Exemplo: corais verdadeiras (gênero *Micrurus*). Para que a serpente consiga inocular veneno é preciso que ocorra uma mordida, diferentemente das solenóglifas, que com apenas uma picada podem injetar a toxina;
- **solenóglifas:** presença de presas anteriores, destacadas em relação ao restante da dentição e móveis. Geralmente são recobertas por uma membrana. Trata-se do aparelho mais eficaz para inoculação de veneno.

Algumas armadilhas na classificação dos gêneros podem provocar equívocos no tratamento. Mesmo que a serpente "seja parecida" com as do gênero "botrópico", não será peçonhenta se não possuir fosseta loreal e, consequentemente, não pertencerá a esse gênero.

Outras características do animal poderão ajudar na classificação, se esta não for concluída usando o fluxograma. As serpentes peçonhentas possuem cabeça destacada do corpo, escamas na cabeça, pupila em fenda e cauda com redução abrupta do diâmetro. Essas características são comuns a todas as que possuem veneno e aparelho inoculador, com exceção das corais verdadeiras (Quadro 43.1)

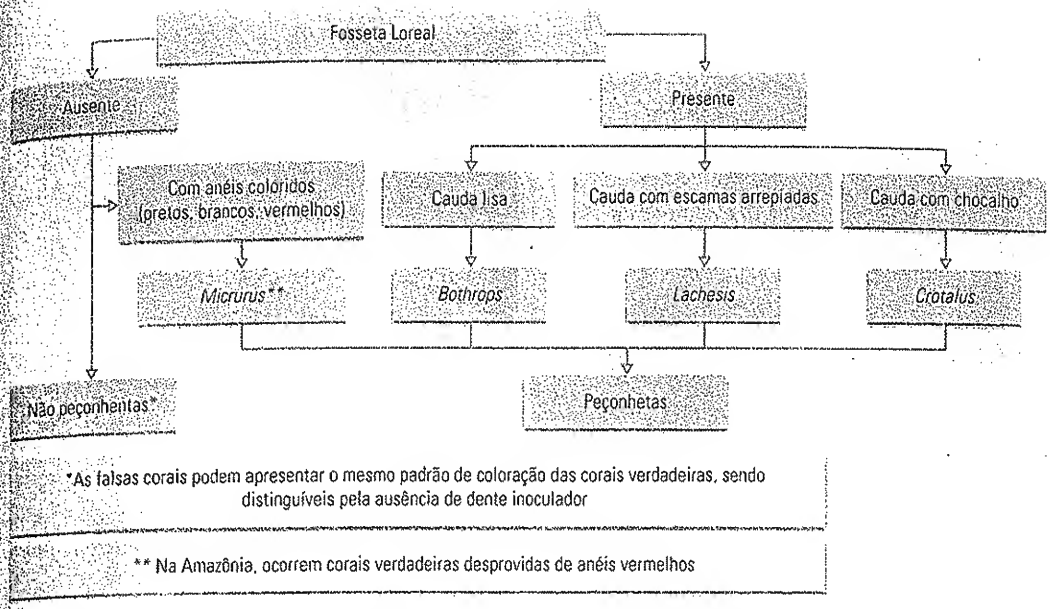
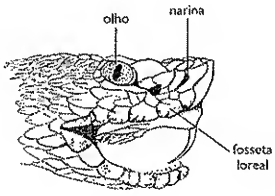
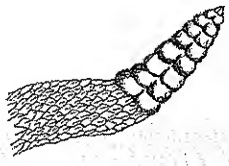
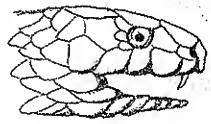
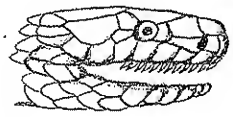
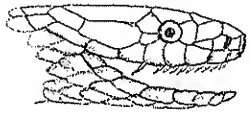


Figura 43.3 Fluxograma para identificação de serpentes peçonhentas. Fonte: Ministério da Saúde, 1998.

Quadro 43.1 Diferenciação entre serpentes peçonhentas e não-peçonhentas

Fosseta loreal presente	Solenóglifas 	Cauda normal (lisa) gênero *Bothrops* (jararaca, jararacuçu, urutu)		Peçonhentas
		Cauda com chocalho ou guizo gênero *Crotalus* (cascavel, boicininga)		
Fosseta loreal ausente	Com presas anteriores	Proteróglifas gênero *Micrurus* (corais)		
	Sem presas anteriores	Áglifas vários gêneros (caninana, boipeva, cobra-cipó, jiboia)		Não peçonhentas
		Opistóglifas vários gêneros (cobra-verde, muçurana, parelheira)		

Observação: As serpentes do gênero laquético são solenóglifas, também, e possuem caudas com escamas arrepiadas.
Fonte: Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, 1982.

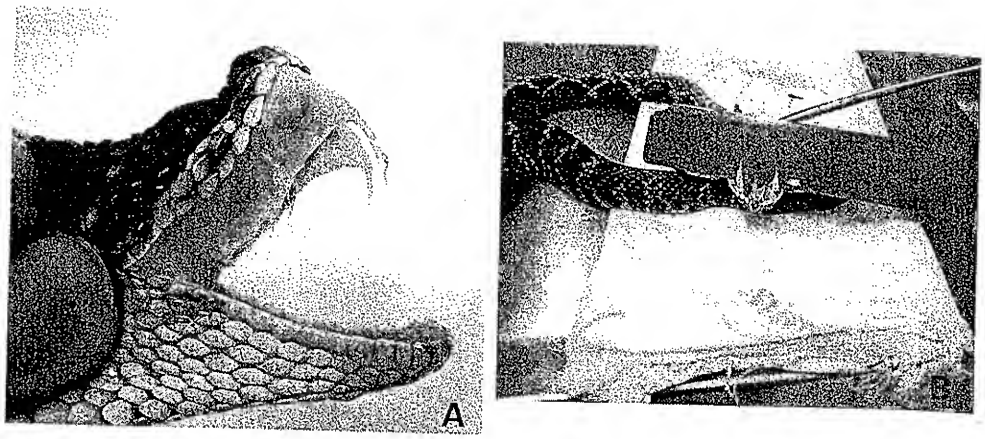


Figura 43.4 A – Serpentes solenóglifas: presas móveis na arcada superior. B – Cascavel: presas móveis na arcada superior. Fotos: Maria de Fátima E. C. Cardoso.

As serpentes peçonhentas apresentam hábito noturno e geralmente têm movimentação mais lenta que as não peçonhentas e também são mais agressivas, principalmente as dos gêneros "laquético" e "botrópico".

As serpentes da família *Colubridae* (gênero *Philodryas* e *Clelia*) não possuem aparelhos especializados para inoculação de veneno, mas possuem substâncias ativas em sua saliva, que podem ocasionar acidentes com manifestações clínicas locais exuberantes. Nesses casos, o tratamento é apenas sintomático e local, não existindo soro específico (Figura 43.5).

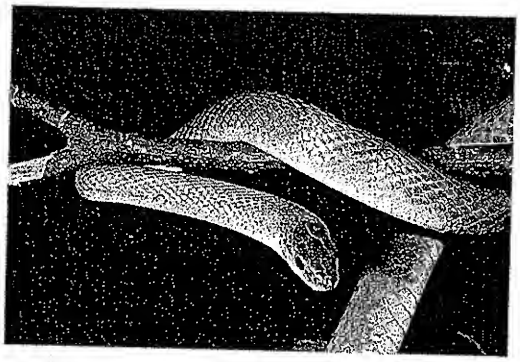


Figura 43.5 Serpente não-peçonhenta (*Philodryas*). Foto: Roberto Murta.

Em análise de 81.611 acidentes ofídicos ocorridos no Brasil, de 1990 a 1993, foi registrada taxa de letalidade de 0,45%, sendo que nos acidentes crotálicos esse percentual foi de 1,87% .

ACIDENTE BOTRÓPICO

No Brasil, cerca de 90% dos casos de ofidismo peçonhento registrados são provocados por serpentes dos gêneros *Bothriopsis, Bothrocophias, Bothropoides, Bothrops e Rhinocerophis* – denominado neste capítulo de acidente botrópico. As espécies mais comuns em nosso meio são: *B. jararaca* (jararaca) (Figura 43.6), *B. alternatus* (urutu), *B. jararacussu* (jararacuçu), *B. neuwiedi* (jararaca do rabo branco), *B. moojeni* (caiçara), *B. bilineatus* (jararaca verde) e outros. Essas serpentes são solenóglifas, possuem fosseta loreal e são muito agressivas, principalmente quando acuadas. Distribuem-se por todo o país, têm hábito noturno e preferem ambientes úmidos (margens de rios e lagoas, hortas e paióis).

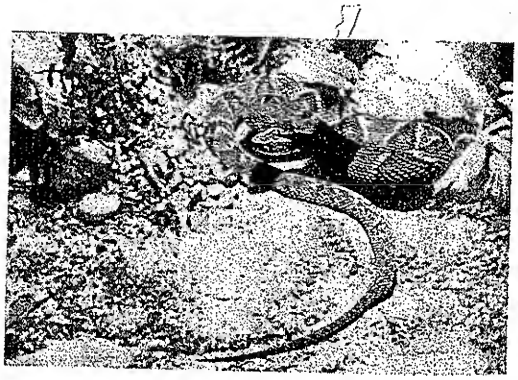


Figura 43.6 Jararaca. Cauda afina abruptamente. Foto: Roberto Murta.

Para a identificação do animal, o examinador deve seguir o fluxograma apresentado na Figura 43.3 e no Quadro 43.1. No entanto a serpente pode ser levada ao examinador faltando a cauda ou a cabeça. O que fazer para a identificação? Nesse caso vai ser exigida mais experiência do profissional. As serpentes do gênero botrópico possuem em seus dorsos imagens que lembram a letra "V" invertida (Figura 43.7) ou "ganchos de telefone antigo" (Figura 43.8). Se mesmo com as características do animal, com as manifestações clínicas e laboratoriais, não for possível o diagnóstico, o paciente deve ser encaminhado a um centro de referência o quanto antes para não retardar o início do tratamento.

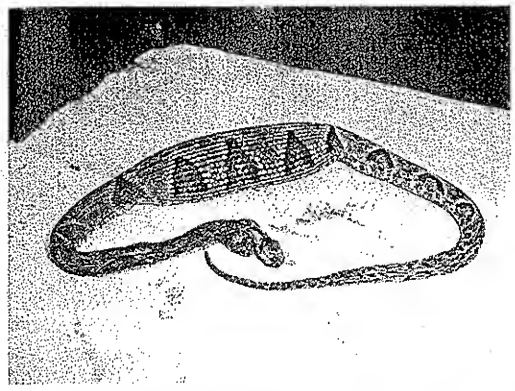


Figura 43.7 Serpente do gênero botrópico – imagem da letra "V" invertida.

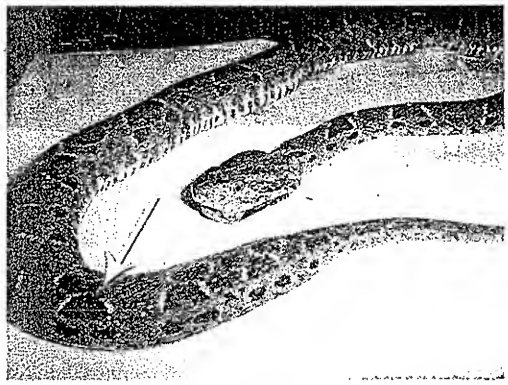


Figura 43.8 Serpente gênero botrópico – pupila em fenda, fosseta loreal e imagens de gancho de telefone no dorso.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O veneno botrópico tem três ações bem conhecidas: proteolítica, coagulante e hemorrágica.

A ação proteolítica é a manifestação mais característica desse acidente. No local da picada a reação pode variar de edema e dor a formação de bolhas e necrose de partes moles. (Figura 43.9). Quanto maior a quantidade e concentração do veneno, mais intensas serão as alterações inflamatórias e proteolíticas (Figuras 43.10 e 43.11).

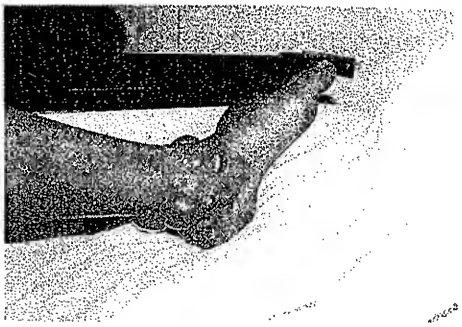


Figura 43.9 Acidente botrópico. Edemas e bolhas com cerca de quatro horas de evolução.

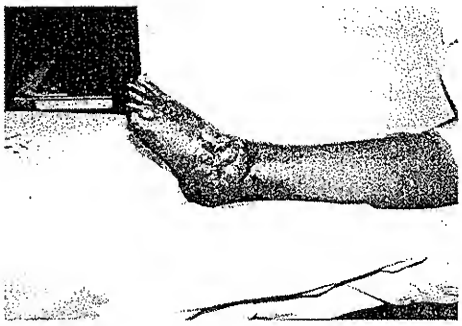


Figura 43.10 Acidente botrópico. Edema, rompimento das bolhas e áreas de necrose.

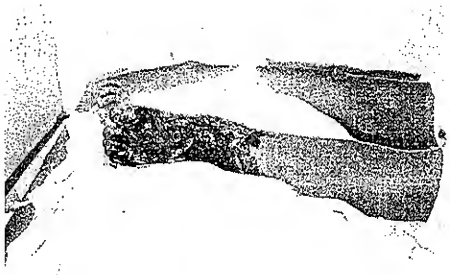


Figura 43.11 Acidente botrópico. Paciente fez torniquete e recebeu tratamento tardiamente.

O distúrbio de coagulação é desencadeado após o veneno ganhar a corrente sanguínea. Age sobre o fibrinogênio, convertendo-o em fibrina, com formação de trombos (ação trom-

bina-símile), que pode levar à incoagubilidade sanguínea. Ativa também o fator X e a protrombina na cascata de coagulação. Essa ação coagulante não é antagonizada pela heparina.

Devido à ação lesiva das hemorraginas sobre o endotélio, pode ocorrer sangramento local ou sistêmico (Figura 43.12), antes mesmo de se detectar alteração laboratorial significativa no coagulograma.

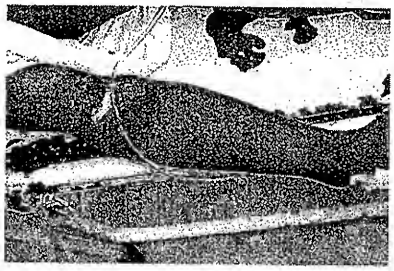


Figura 43.12 Acidente botrópico: sangramento a distância provocado pelo consumo dos fatores de coagulação.

O veneno pode levar à insuficiência renal aguda, de origem multifatorial, devido à ação nefrotóxica direta (ainda discutida por alguns autores); ao choque, que poderá se instalar em alguns casos; e/ou secundária à formação de microtrombos nos capilares renais, com consequente isquemia e necrose tubular aguda.

O quadro clínico varia com a quantidade de veneno inoculada, idade da serpente, aplicação ou não de garrote e lacuna de tempo entre o acidente e a administração de soro específico. A dor local está presente na maioria dos casos e inicia-se em torno de 30 minutos e aumenta com a progressão do edema local (Figura 43.13). Geralmente é acompanhada de eritema e equimose próximos do local da picada (Figuras 43.14 e 43.15).

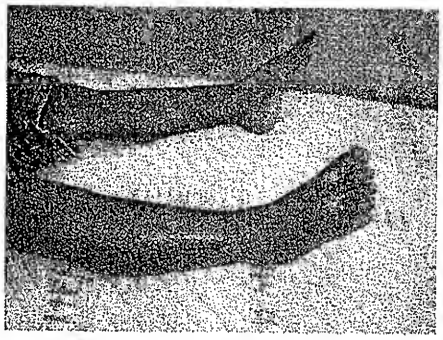


Figura 43.13 Acidente botrópico com 3 horas de evolução. Edema de membro inferior direito.

Figura 43.14 Acidente botrópico – picada no quinto dedo.

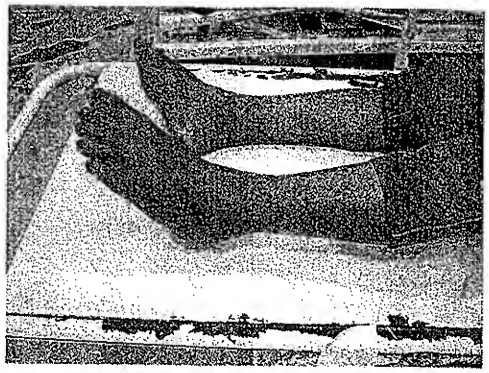


Figura 43.15 Picada por serpente do gênero botrópico – 6 horas de evolução.

O comprometimento da cascata de coagulação e ação das hemorraginas pode levar a epistaxes, gengivorragias, petéquias, sangramentos de lesões recentes e, mais raramente, grandes hemorragias em outros sítios, como sistema nervoso central e aparelho digestivo. Deve-se ter cuidado especial com pacientes grávidas, pelo risco de sangramento e aborto. Alguns pacientes apresentam flictenas (bolhas com conteúdo hemorrágico) (Figuras 43.9 e 43.10).

A necrose ocorre mais frequentemente em pacientes que fizeram garroteamento e/ou receberam antiveneno mais tardiamente ou em doses subestimadas. Pode acometer até planos mais profundos como músculos, por exemplo (Figura 43.11).

A síndrome compartimental é uma complicação cada vez mais rara, com a melhoria no atendimento inicial a esses pacientes. Trata-se de situação em que o edema provocado pelo envenenamento em um membro (os mais atingidos são os dedos, pernas e antebraços) leva ao aumento da pressão, que fica limitado pela

fáscia comprimindo vasos e nervos. O comprometimento circulatório leva à isquemia, provocando dor em repouso pela isquemia. A mensuração da pressão intracompartimental auxilia no diagnóstico da síndrome compartimental, que deve ser o mais assertivo e precoce possível (Figura 43.16).

Figura 43.16 Vítima de acidente botrópico que recebeu soro específico tardiamente. Amputação de membro inferior esquerdo.

Os filhotes de *B. jararaca* e *B. moojeni* têm veneno com predominância da fração coagulante. Por isso, a vítima picada por serpente não identificada pequena, menor que 35 cm, sem sintomatologia local, deve passar por avaliação laboratorial (coagulograma). Pode-se estar diante de caso de gravidade moderada, sem que o paciente apresente qualquer manifestação local. Podem ser observadas variações na composição do veneno de espécies diferentes e mesmo em uma mesma espécie de regiões geográficas diferentes.

EXAMES COMPLEMENTARES

Para cada caso devem ser avaliados os exames necessários. Dependerá da idade do paciente, tempo de evolução e comorbidades existentes. Os exames a serem solicitados rotineiramente na fase aguda do acidente botrópico em um paciente jovem e hígido são: atividade de protrombina, tempo parcial de tromboplastina, dosagem de fibrinogênio, contagem de plaquetas, hemograma e urina rotina. Os achados mais comuns nesse acidente são: aumento do tempo de protrombina e do PTT, plaquetopenia, leucocitose com desvio para a esquerda e anemia (naqueles casos em que houve sangramento). No exame de urina podem ser observadas proteinúria, glicosúria e hematúria. Para acompanhamento do caso durante a internação, deverão ser avaliadas ureia e creatinina, já que a insuficiência renal pode ser uma complicação. Nas primeiras 12 horas, repetir a bateria de exames duas vezes para avaliar a evolução e necessidade de soroterapia complementar. Após o segundo dia pode ser realizada avaliação laboratorial a cada 24 horas, se não houver complicação.

Se não forem possíveis outras provas para o estudo da coagulação, poderá ser realizado apenas o tempo de coagulação, que permite avaliação razoável, apesar de suas limitações. Pode haver alguma pouca variação nos valores de referência, de acordo com a técnica usada. O tempo de coagulação é considerado normal até nove minutos, prolongado entre 10 e 30 minutos e incoagulável se acima de 30 minutos. A permanência de provas de coagulação alteradas de seis a 12 horas após a soroterapia específica pode ser interpretada como necessidade de complementação.

Os métodos imunoenzimáticos (ELISA) podem ser usados para identificação de veneno circulante, orientando, inclusive, a quantidade de antiveneno a ser administrada. Atualmente, esses testes não estão disponíveis para uso na maioria dos serviços de urgência, mas poderão ser muito úteis nos casos em que houver dúvida diagnóstica.

TRATAMENTO

Os cuidados devem ser iniciados logo após o acidente. O local da picada deve ser limpo com água e sabão. Anéis próximos do local devem ser retirados e o paciente permanecerá deitado com elevação do membro acometido, com o objetivo de evitar progressão do edema. No hospital, deve-se colher amostra de sangue para as provas laboratoriais e aplicar o soro antibotrópico tão logo se tenha alterações clínicas e/ou laboratoriais que permitam a identificação e a classificação da gravidade do acidente. A classificação do acidente é dinâmica e eventualmente pode ser necessária dose complementar de soro antibotrópico, dependendo

da evolução clínica e laboratorial. O Quadro 43.2 mostra a classificação da gravidade e o número de ampolas de soro a serem administradas.

Os abscessos devem ser drenados tão logo exista indicação. O uso de antibióticos seguirá as normas preconizadas pelo serviço de controle de infecção hospitalar da instituição. O antibiótico prescrito deve dar cobertura para agentes Gram-negativos e anaeróbios. Não está indicada antibioticoterapia profilática. Devem-se evitar antibióticos nefrotóxicos.

O tempo de observação hospitalar varia de acordo com o caso clínico. Três dias de observação é considerado tempo adequado de internação hospitalar, pois, na maioria dos casos, as complicações instalam-se neste período que poderá se alongar dependendo da gravidade. O paciente deve ser bem hidratado para prevenir a insuficiência renal. Nas primeiras horas de hospitalização pode ser necessária hidratação venosa, especialmente quando os pacientes permanecerem em jejum.

O debridamento cirúrgico está indicado depois de delimitada a área de necrose. A fasciotomia deve ser indicada o mais precocemente possível após o diagnóstico estabelecido de síndrome compartimental.

A profilaxia do tétano deve ser realizada de acordo com o preconizado na literatura médica.

PROGNÓSTICO

Se o paciente receber a soroterapia específica em tempo hábil, o risco de complicações relacionadas ao efeito proteolítico diminui bastante e, consequentemente, diminui o tempo de hospitalização. A letalidade nos casos tratados é em torno de 0,3%.

ACIDENTE CROTÁLICO

No Brasil, as cascavéis respondem por aproximadamente 8% dos acidentes ofídicos, aqui chamados de crotálicos. No entanto, no Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII (Belo Horizonte-MG) foram responsáveis por 50% dos casos de ofidismo peçonhento nos anos de 2010 e 2011. Essa diferença pode ser atribuída às características geográficas da região (cerrado – *habitat* das cascavéis) e por ser um serviço de referência para casos mais graves que ocorrem com mais frequência envolvendo esse gênero. Na nova classificação o antigo gênero *Crotalus* passou a denominar-se *Caudisona durissa*, que no Brasil está distribuído em seis subespécies: *C. d. terrificus*, *C. d. collilineatus*, *C. d. cascavella*, *C. d. ruruima*, *C. d. marajoensis* e *C.d. trigonicus*. Essa classificação está ainda sendo discutida pelos herpetologistas e poderá retornar à denominação antiga. Os nomes populares variam de acordo com a região, mas os mais comuns são: cascavel, boicininga, boiçununga e maracá. Essas serpentes são solenóglifas. Preferem lugares secos, pedregosos e elevados (cerrado e campo) e são as menos agressivas da família *Viperidae*.

A identificação das cascavéis é fácil: única a possuir chocalho no final da cauda (Figura 43.17). O chocalho é constituído de segmentos córneos, que se acumulam de acordo com o número de mudas de pele. Em serpentes filhotes, pode ser mais difícil reconhecer o chocalho, pois podem possuir apenas um anel (Figura 43.18). Nesse caso ou naqueles em que a serpente responsável pela picada, trazida ao serviço de urgência, estiver com a cauda cortada, a identificação pode ser baseada nos dados do fluxograma apresentado anteriormente.

Quadro 43.2 Classificação e esquema de tratamento – acidente botrópico

Gravidade/Parâmetros	Leve	Moderado	Grave
provas de coagulação	normais/alteradas	anormais/alteradas	alteradas
sangramento	[illegible]	[illegible]	[illegible]
área de necrose	discreta	presente e/ou [illegible]	presente/intensa
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

[1] = intravenosa.

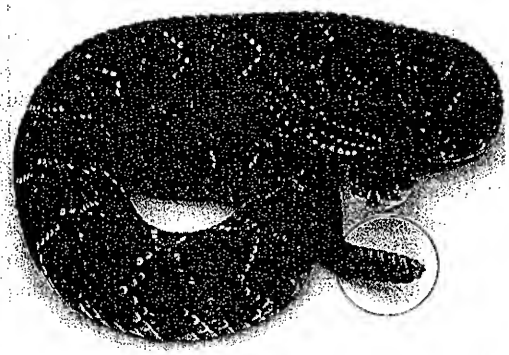


Figura 43.17 Cascavel. Veja o chocalho em destaque.
Foto: Maria de Fátima E. C. Cardoso.

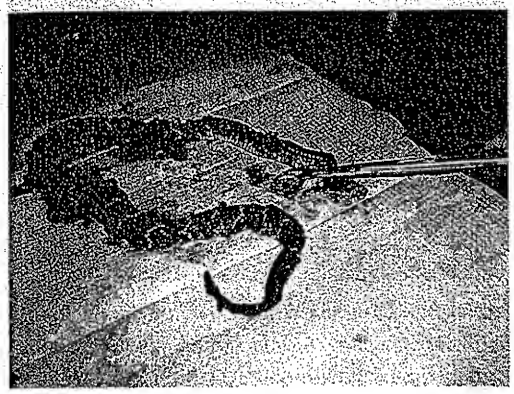


Figura 43.18 Cascavel (filhote).

As serpentes desse gênero apresentam desenhos geométricos que lembram losangos bem traçados, o que pode ser útil na identificação (Figuras 43.19).

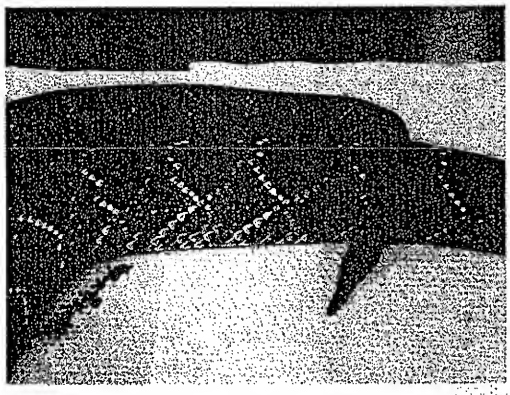


Figura 43.19 Cascavel – chocalho e imagens geométricas no dorso.

A maior importância desses acidentes é atribuída não ao número, mas à gravidade potencial dos casos, com taxa de morbimortalidade mais elevada que o botrópico.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O veneno crotálico, composto de várias enzimas e toxinas, possui ação neurotóxica, miotóxica, nefrotóxica e coagulante.

A crotoxina é a toxina mais estudada do veneno da cascavel e tem ação neuro e miotóxica. Ela é responsável pela ação pré-sináptica, inibindo a liberação de acetilcolina, bloqueando grupos musculares e levando à paralisia motora, inclusive a paralisia facial e diafragmática.

A rabdomiólise decorre da ação miotóxica das frações crotoxina e crotamina, que levam à mioglobinúria (Figura 43.20), que poderá contribuir para a instalação de insuficiência renal aguda entre 18 e 72 horas após a picada. A insuficiência renal não se deve exclusivamente à toxicidade da mioglobina, mas também à ação direta do veneno sobre os rins e ao fator pré-renal (hipoperfusão renal).

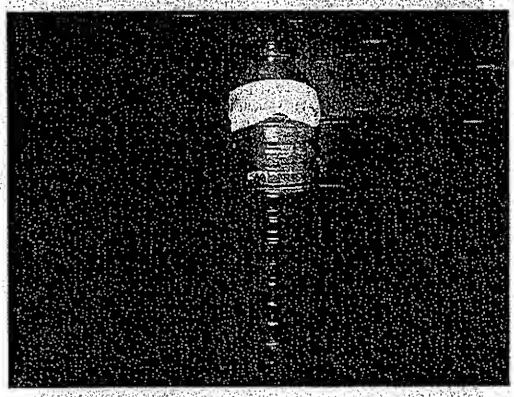


Figura 43.20 Mioglobinúria 24 horas após picada por cascavel.

A ação coagulante é decorrente da atividade trombina-símile, transformando o fibrinogênio em fibrina. Diferentemente dos acidentes botrópicos, a ocorrência de hemorragia é mais rara, resumindo-se a gengivorragias ocasionais, embora sejam comuns as alterações

nas provas de coagulação. No entanto, nos últimos dois anos tem-se observado na UT-HJX-XIII aumento de frequência de hemorragia de sistema nervoso central.

O paciente picado por cascavel não apresenta alterações locais e, normalmente, não se queixa de dor importante na área picada, relatando apenas parestesia (Figuras 43.21 e 43.22).

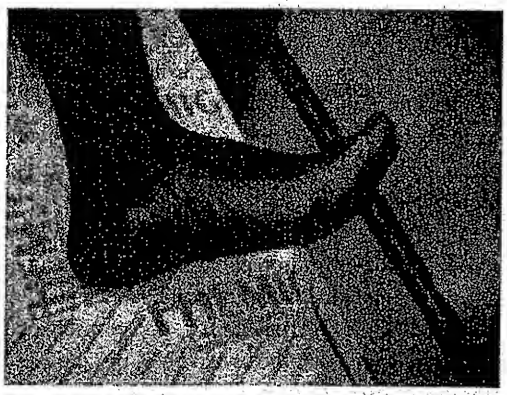


Figura 43.21 Acidente crotálico; poucas manifestações locais.

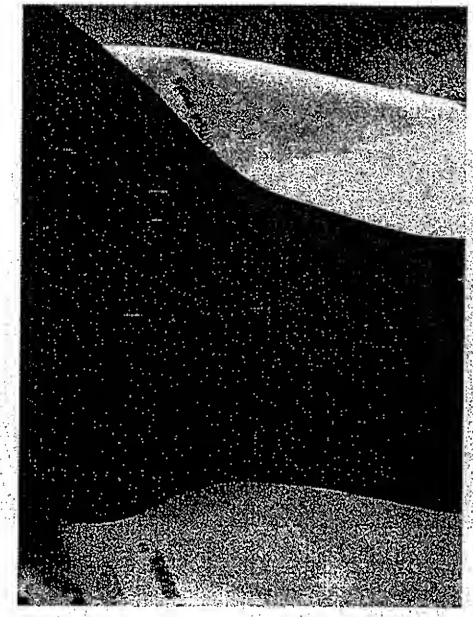


Figura 43.22 Lesões puntiformes no maléolo provocadas por cascavel.

Em alguns casos, o paciente manifesta dor ou mesmo apresenta sinais locais decorrentes de medidas inadequadas, como garroteamento, espremedura e escarificação. Algum grau de dor pode ocorrer, também, pela ação traumática da picada em local pobre em tecido subcutâneo e/ou muscular.

Poucas horas após a picada, o paciente pode apresentar "fácies neurotóxica" (ptose palpebral uni ou bilateral e flacidez da musculatura da face), distúrbio de deglutição e diplopia (Figura 43.23). É importante lembrar que a ptose palpebral pode permanecer por vários dias após o tratamento (sem necessariamente significar sinal de gravidade e/ou necessidade de complementar a soroterapia).

Figura 43.23 Facies neurotóxico de vítima de acidente crotálico.

As alterações urinárias (mioglobinúria, que dá coloração escura à urina) normalmente não surgem antes de 12 horas. A maior parte dessas manifestações possui caráter transitório.

Nos casos de mais gravidade, podem ser notadas mialgia intensa, diminuição do nível de consciência, convulsões e até insuficiência respiratória.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames importantes para o diagnóstico são: provas de coagulação (atividade de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, fibrinogênio e plaquetas), hemograma, creatinofosfoquinase, LDH, transaminases e urina rotina. A queda do fibrinogênio costuma ser mais intensa e rápida no acidente crotálico. Valores acima de 15.000 leucócitos/mm³ são encontrados frequentemente. O aumento de creatinofosfoquinase pode ocorrer, chegando a valores acima de 100.000 UI/l (pico máximo em 24 horas). A subida da LDH é mais lenta. As escórias renais

começam a subir geralmente 36 a 48 horas após o acidente, principalmente no paciente que recebeu soroterapia específica mais tardiamente ou dose subterapêutica. O exame de urina pode mostrar mioglobinúria e proteinúria. A hematúria é menos frequente. Alterações do segmento ST no eletrocardiograma podem revelar comprometimento da musculatura cardíaca.

A identificação e quantificação do veneno podem ser feitas a partir de testes imunológicos (ELISA).

TRATAMENTO

Uma vez feito o diagnóstico de acidente crotálico, o soro específico deve ser administrado por via intravenosa o mais precocemente possível. Atualmente, a classificação recomendada pelo Ministério da Saúde para os acidentes crotálicos é dividida três níveis: leves, moderados e graves (Quadro 43.3).

Como pode ser observado, é difícil a distinção entre quadro leve e moderado na prática clínica. Na dúvida, é mais adequado subir um nível na escala de gravidade, pois, como já foi comentado, quanto mais precoce a administração do antiveneno, melhor o prognóstico.

Além da administração do soro específico, deve ser dada atenção especial para a hidratação do paciente com administração de cristaloides, com o objetivo de se manter débito urinário três a quatro vezes o esperado por pelo menos 48 horas, para prevenção da insuficiência renal.

A alcalinização de urina, com uso de bicarbonato de sódio, está indicada nos casos com mioglobinúria evidente (CK acima de 10.000 UI/l), apesar de haver controvérsia entre autores. Quando for usado, a dose recomendada para adultos é de 1 a 2 mEq/kg de peso, administrada em 20 minutos, seguida de infusão contínua, através de bomba de infusão, na dose suficiente e necessária para manter o pH urinário em torno de 8,0 (controlado com fita de pH de duas em duas horas). Quando se optar pela alcalinização da urina, deve-se ter cuidado especial com a monitorização do pH sanguíneo (que não deve ser superior a 7,55) e do potássio (a alcalemia pode provocar hipocalemia).

A intubação endotraqueal e o suporte ventilatório mecânico podem ser necessários nos casos que evoluem com grande depressão do sensório e/ou insuficiência respiratória aguda.

A admissão em unidade de tratamento intensivo deve ser indicada na vigência de insuficiência respiratória, instabilidade hemodinâmica ou insuficiência renal.

O uso de métodos dialíticos só está justificado quando houver sinais de hipercalemia e/ou hipervolemia após estabelecimento da insuficiência renal.

PROGNÓSTICO

Quando tratado em tempo hábil, as complicações graves são muito raras. A mortalidade aumenta nos casos que evoluem com insuficiência renal.

ACIDENTE ELAPÍDICO

O acidente causado pelas corais verdadeiras é bastante raro (menos de 0,5%), porque essas serpentes são bem menos agressivas, têm *habitat* subterrâneo, apresentam presa inoculadora pequena e não têm a mesma abertura da boca que as outras serpentes, o que exige, para inoculação do veneno, verdadeira mordida pelo animal.

Quadro 43.3 Classificação e esquema de tratamento – acidente crotálico

Gravidade/Parâmetros	Leve	Moderado	Grave
Sinais neurotóxicos	Ausentes ou tardios	[illegible]	Evidentes
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Provas de coagulação	Normal	[illegible]	[illegible]
Soroterapia [illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

[1] = Via Intravenosa.

As corais são distribuídas em dois gêneros: *Leptomicrurus* (com três espécies de pequeno tamanho e relativamente raras), que ocorre no oeste da Amazônia; e *Micrurus*, com representantes distribuídos em todo o território brasileiro, sendo que as seguintes espécies são responsáveis pela maioria dos acidentes: *M. corallinus, M. frontalis, M. lemniscatus, M. ibiboboca* e *M. surinamensis*.

Trata-se de família de serpentes com peçonha muito potente. É difícil a distinção entre a coral verdadeira e a falsa, pois se trata de exceção entre as serpentes peçonhentas brasileiras: não apresentam fosseta loreal, possuem pupilas redondas e a cauda afina gradativamente.

As corais verdadeiras possuem anéis coloridos (brancos, pretos, vermelhos e amarelos) por todo o corpo. Na região amazônica, elas podem apresentar padrões diferentes. Embora a presença de anéis completos (em toda a circunferência) (Figuras 43.24, 43.25 e 43.26) e a cauda romba sejam características utilizadas para a identificação da coral verdadeira, certeza só se consegue com a verificação da existência de presa proteróglifa. Nomes populares: coral, ibiboboca e boicorá.

Figura 43.24 Coral verdadeira – anéis completos.

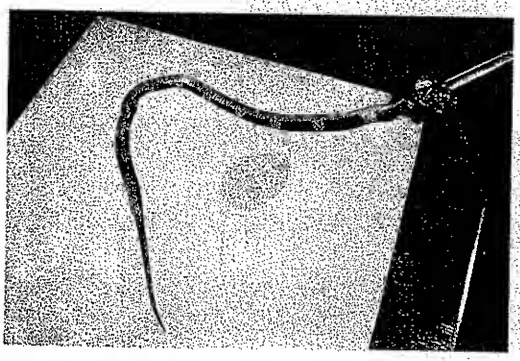


Figura 43.25 Falsa coral – anéis incompletos.

Figura 43.26 Coral verdadeira.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O veneno das corais é dos mais tóxicos para o homem. Tem baixo peso molecular e é absorvido rapidamente. Não tem atividade coagulante ou miotóxica. Ele produz bloqueio neuromuscular (pré e pós-sináptico, conforme a espécie), levando à paralisia muscular a partir da competição com a acetilcolina pelos receptores nicotínicos.

No local da picada praticamente não há alteração, exceto as marcas das presas, que podem estar presentes, e dor discreta, geralmente acompanhada de parestesia. A sintomatologia sistêmica pode ter início em alguns minutos até algumas horas após a picada: náuseas, sialorreia, ptose palpebral (fácies neurotóxica), oftalmoplegia, dificuldade para deglutição e paralisia da musculatura respiratória, com consequente insuficiência respiratória (mecanismo de morte).

Nesse acidente não acontecem sangramentos secundários a distúrbios de coagulação ou destruição de fibras musculares (rabdomiólise). A ausência dessas manifestações pode ser útil na distinção do quadro causado pelas cascavéis, que também têm fração neurotóxica.

EXAMES COMPLEMENTARES

Não existem exames específicos para avaliação do acidente elapídico, mas a gasometria arterial pode ser útil nos casos com comprometimento respiratório, para decisão de intubação precoce e no acompanhamento ao paciente em ventilação mecânica.

TRATAMENTO

Todo acidente elapídico deve ser considerado potencialmente grave.

O tratamento é baseado na administração de soro específico o mais precocemente possível. A dose preconizada é de 10 ampolas de soro antielapídico por via intravenosa, em todos os episódios.

Nos casos em que o veneno tenha ação exclusivamente pós-sináptica, está indicado o uso de anticolinesterásico, que leva ao aumento da acetilcolina na placa motora, diminuindo o efeito do veneno elapídico. O anticolinesterásico pode ser a fisostigmina na dose de 0,5 mg por via intravenosa a cada 30 minutos. Lembrar que podem surgir efeitos muscarínicos (sialorreia, hipersecreção pulmonar e bradicardia) com o uso de anticolinesterásicos. Por isso, deve-se administrar atropina (na dose de 1 mg antes de cada administração de fisostigmina) para prevenir essas manifestações. Pacientes que evoluírem com insuficiência respiratória devem ser intubados e deve ser instituída a ventilação mecânica.

As vítimas de acidente elapídico devem ser monitoradas em unidade de terapia intensiva por pelo menos 24 horas ou até a sua estabilização.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é bom se o paciente recebe o tratamento em tempo hábil.

ACIDENTE LAQUÉTICO

Trata-se de acidente raro. As serpentes desse gênero distribuem-se na região amazônica e, menos densamente, nas áreas de Mata Atlântica, mais ao norte. Atualmente considera-se espécie única no Brasil: *Lachesis muta* sem subespécies. É conhecida popularmente com os seguintes nomes: surucucu, pico-de-jaca e surucutinga (Figura 43.27).

Trata-se da maior serpente peçonhenta das Américas, chegando a atingir até quatro metros de comprimento, tendo capacidade de inocular grande quantidade de veneno. Uma característica que ajuda na identificação dessa serpente é o aspecto de sua cauda, que apresenta escamas eriçadas, não possuem chocalho e o padrão de desenhos em seu dorso é diferente dos três gêneros citados anteriormente.

Figura 43.27 *Lachesis muta* – Surucucu.
Foto: cedida pelo Prof. Paulo Sérgio Bernarde.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O veneno das serpentes do gênero laquético tem atividade proteolítica, coagulante e neurotóxica.

As manifestações iniciam-se precocemente. No local da picada podem surgir: edema, bolhas e áreas de necrose. As complicações locais são as mesmas verificadas no acidente botrópico: síndrome compartimental, abscessos e necrose.

As alterações sistêmicas mais comuns são: distúrbios de coagulação levando a sangramentos (epistaxe, hematúria e hematêmese) e síndrome vagal (caracterizada por vômitos, dor abdominal, diarreia, bradicardia e hipotensão arterial).

EXAMES COMPLEMENTARES

As alterações laboratoriais nos acidentes laquéticos são similares às encontradas nos botrópicos. Os exames importantes para o acompanhamento ao paciente são: coagulograma, hemograma, ionograma, provas de função renal e gasometria arterial.

TRATAMENTO

O tratamento é baseado na administração do soro antilaquético na dose de 10 a 20 ampolas por via intravenosa. Na região amazônica, devido à

falta de profissionais treinados e disponibilidades de laboratórios de patologia clínica e considerando a similaridade entre os quadros clínicos dos acidentes botrópico e laquético, faz sentido a distribuição de soro polivalente (botrópico-aquético) (Figura 43.28). No entanto, deve-se tentar chegar ao diagnóstico do gênero causador do acidente, que torna mais eficaz o tratamento.

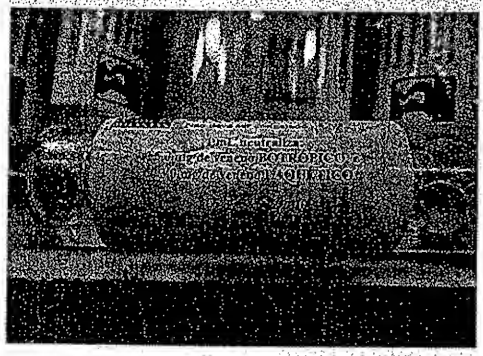


Figura 43.28 Soro polivalente botrópico-laquético.

A atropina pode ser usada para reverter a bradicardia e a hipersecreção pulmonar, que podem ocorrer na síndrome complexa secundária ao acidente laquético.

A hipotensão arterial geralmente responde a expansão de volume com cristaloides.

Os cuidados locais assemelham-se aos descritos para o acidente botrópico.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é bom se o paciente receber o tratamento adequado em tempo hábil. No entanto, na maioria dos casos há atraso na administração no soro específico, pela dificuldade de transporte da vítima, pois a maioria dos acidentes ocorre na região amazônica.

ACIDENTES CAUSADOS POR SERPENTES NÃO PEÇONHENTAS

Família *Boidae*

As serpentes dessa família não causam envenenamento. No entanto, podem levar a alterações no local atingido por ação mecânica devido à mordedura, especialmente de animais de maior porte, como jiboia e sucuri. A infecção bacteriana secundária é uma complicação que pode ocorrer. O tratamento é sintomático.

Família *Colubridae*

Essas serpentes não possuem presas especializadas para administração de veneno. Os acidentes são causados por mordedura. Na maioria das vezes não passa de manifestações secundárias ao trauma como nos acidentes causados pelas sucuris e jiboias. No entanto, as espécies opistóglifas possuem glândulas de venenos e dentes posteriores maiores que permitem, em caso de mordeduras por tempo prolongado, que seja inoculado veneno. As espécies mais comuns são a *Philodryas* (Figura 43.29) e *Clelia*. Quando ocorre a inoculação de veneno, o local atingido pode apresentar manifestações locais que simulam o acidente botrópico: edema, dor e equimose, sem alterarem o coagulograma (útil para o diagnóstico diferencial). Uma complicação relativamente frequente é a infecção secundária (Figura 43.30). O tratamento é sintomático, não existindo ativeneno específico.

Figura 43.29 Serpente não peçonhenta (*Philodryas*).

SOROTERAPIA ESPECÍFICA

O uso de soroterapia específica (antiveneno) é o tratamento de primeira linha para os acidentes ofídicos.

Figura 43.30 Acidente não peçonhento (braço edemaciado).

O soro antiofídico é produzido a partir da inoculação do veneno das serpentes em cavalos que produzem anticorpos específicos. Após a imunização do animal é feito sangria e o sangue submetido a um processo e purificação que vem sendo aperfeiçoada ao longo dos anos. Esta melhoria vem reduziu significativamente a incidência de reações adversas a este soro heterólogo.

Os soros antiofídicos (Figura 43.31) são líquidos envasados em ampolas de 10 mL, que devem ser armazenados em geladeira em temperatura de 4 a 8°C. Tem validade de dois a três anos a partir da data de fabricação que vem impressa no vasilhame. São distribuídos pelo Ministério da Saúde para unidades de pronto-atendimento e/ou hospitais habilitados e credenciados.

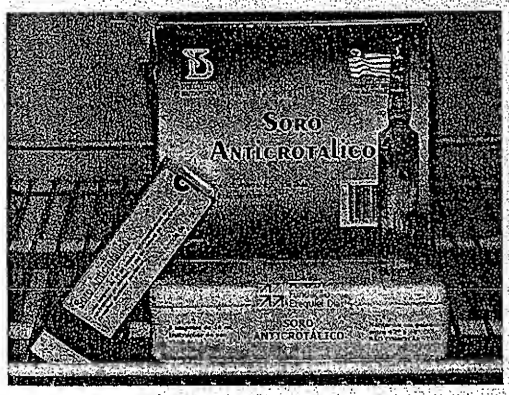


Figura 43.31 Foto soro heterólogo – ampolas de soro anticrotálico produzidas por três laboratórios.
Foto: Maria de Fátima E. C. Cardoso.

O soro antiofídico deve ser administrado por via intravenosa, sem diluição, em aproximadamente 30 minutos. Alguns autores recomendam o uso de corticoides e anti-histamínicos com o objetivo de prevenir reações alérgicas imediatas. No entanto não há evidências de que a pré-medicação previne estas manifestações.

Mesmo com a evolução das técnicas de purificação dos antivenenos, ainda são observadas reações alérgicas relacionadas ao uso de soro antiofídico. A incidência dessas reações varia de serviço para serviço. Na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII (Belo Horizonte, MG), no ano de 2011, observou-se incidência de 20,7% de reações de hipersensibilidade imediatas, sendo que a maioria classificada como leve.

As manifestações imediatas mais comuns após aplicação do antiveneno são o exantema, pápulas (Figura 43.32), salvas de espirros, tosse, dispneia e vômitos. Apesar do quadro descrito acima ser o mais frequente, pode ocorrer reação alérgica grave com edema de glote e hipotensão arterial ameaçando a vida do paciente. Esta reação pode ser mediada por IgE (reação anafilática) ou envolver outros mediadores diferentes da histamina (reação anafilactoide). Do ponto de vista clínica é impossível fazer a distinção destes quadros e não modifica o tratamento será o mesmo.

Figura 43.32 Pápulas após administração de soro heterólogo.

Atualmente não se tem evidências de que existam fatores predisponentes para anafilaxia e não há como predizer quem terá reação adversa ao antiveneno. Há alguns anos era usado o teste de sensibilidade com este objetivo, no entanto devido ao baixo valor preditivo foi abandonado.

Considerando a incidência relativamente alta de reações adversas ao antiveneno, o soro antiofídico deverá ser administrado em ambiente com

recursos e equipe assistencial preparada para tratar o paciente que apresente anafilaxia.

Para administração do soro deve ser canulada veia periférica com jelco calibroso. Este acesso poderá ser útil na reanimação volêmica e infusão de drogas, se necessário.

As manifestações cutâneas leves como prurido, pápulas espaçadas e exantema são tratadas com anti-histamínicos (inibidores H1 e H2) por via intramuscular ou intravenosa. Aqueles que evoluem com quadros moderados ou graves (estridor laríngeo, hipotensão arterial e insuficiência respiratória) devem receber adrenalina por via subcutânea, preferencialmente ou por via intravenosa em casos de choque. A expansão de volume com soro fisiológico é útil nestes casos, caso não exista contraindicação. Assim que o paciente estiver estabilizado deve ser continuada a administração da soroterapia específica. Oxigênio suplementar deve ser oferecido aos pacientes com queda de saturação de periférica de oxigênio. Durante o tratamento da anafilaxia, a administração do soro heterólogo é interrompida.

Assim que o paciente estiver estabilizado, deve se voltar à infusão do antiveneno.

O paciente deverá permanecer pelo menos duas horas após a administração na sala de emergência e no mínimo 24 horas em observação hospitalar, pelo risco de manifestações alérgicas neste período.

A dose do soro antiofídico a ser administrada depende do quadro clínico e não da idade ou peso do paciente.

Deve ser sempre lembrado que o soro previne lesões, mas não regenera o que está comprometido, portanto, a administração do antiveneno deve ser sempre realizada o mais precocemente possível. O objetivo da equipe assistencial deverá ser: neutralizar a maior quantidade de veneno inoculado, com o soro mais específico e no menor tempo possível sem expor o paciente a riscos adicionais.

Além das manifestações agudas pode aparecer, de 5 a 21 dias, a Doença do Soro (hipersensibilidade tipo III), esta sim, dose dependente, caracterizada por artralgia, edema articular, urticária, prurido e glomerulopatia. A sua incidência varia de 5 a 10%. O tratamento é baseado em corticoides sistêmicos, anti-inflamatórios e anti-histamínicos.

Quadro 43.4 Recomendações para primeira abordagem de vítima de ofidismo (ambiente extra-hospitalar)

Manter a vítima em repouso
[illegible]
Lavar o local da picada com água e sabão
[illegible]
Levar a vítima o mais rapidamente possível para uma unidade de saúde onde exista soro específico
[illegible]
Não fazer incisão ou qualquer tipo de procedimento [illegible]
[illegible]
Não chupar o local da picada. Trata-se de procedimento sem eficácia e expõe o socorrista a doenças infecciosas [illegible]
[illegible]
Evitar uso de [illegible]

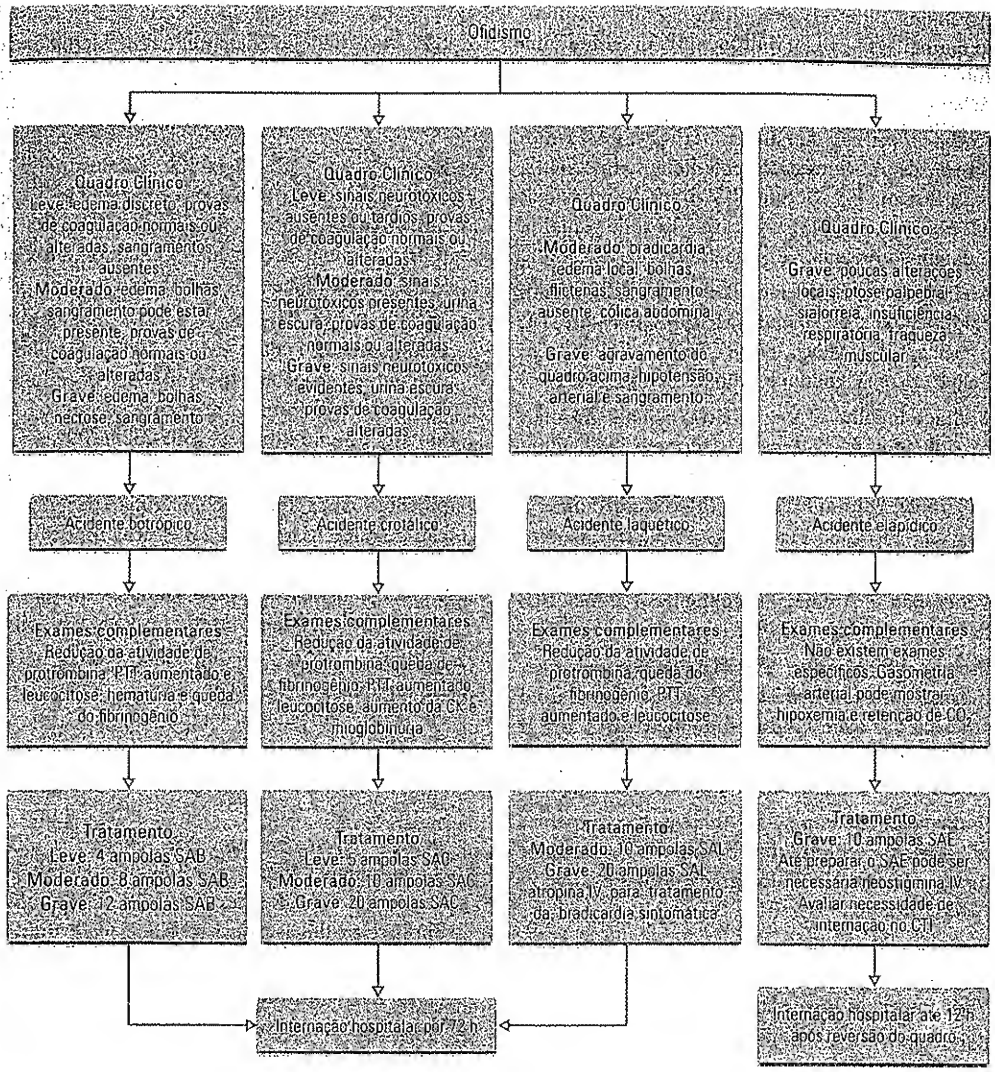


Figura 43.33 Abordagem geral da vítima de acidente ofídico.

REFERÊNCIAS

1. Amaral CF, Campolina D, Dias MB, Bueno CM, Chavez-Olortegui C, Penaforte CL, *et al.* Time factor in the detection of circulating whole venom and crotoxin and efficacy of antivenom therapy in patients envenomed by *Crotalus durissus*. Toxicon. 1997 May;35(5):699-704.
2. Amaral CF, Campolina D, Dias MB, Bueno CM, Rezende NA. Tourniquet ineffectiveness to reduce the severity of envenoming after Crotalus durissus snake bite in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Toxicon. 1998 May;36(5):805-8.
3. Amaral CF, Rezende NA, Silva AO *et al.* Insuficiência renal aguda secundária a acidentes ofídicos botrópico e crotálico. Análise de 63 casos. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 28: 220-227, 1986.
4. Amaral CF, Campolina D, Dias MB, Bueno CM, Chavez-Olortegui C, Penaforte CL, *et al.* Time factor in the detection of circulating whole venom and crotoxin and efficacy of antivenom therapy in patients envenomed by Crotalus durissus. Toxicon. 1997 May;35(5):699-704.

5. Andrade Filho A. Acidentes com Animais Peçonhentos. In: Ratton, JLA. Medicina Intensiva. 2ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 574-583, 1997.

6. Andrade Filho A, Lima, HFCA. Acidentes provocados por animais peçonhentos. In: Couto, RC, Botoni, FA, Serufo, JC *et al.* Emergências Médicas e Terapia Intensiva. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 787-808, 2005.

7. Andrade Filho, A, Valente, JR. Acidentes Provocados por Animais Peçonhentos In: Melo, MCB, Nunes, TA, Almeida, CT. Urgência e Emergência Pré-Hospitalar. Belo Horizonte: Folium Editorial, 187-198, 2009.

8. Andrade Filho A, Guerra SD. Animais peçonhentos. In: Guerra SD, Hermeto MV, Moura AD, Ferreira FL. Manual de emergências. Belo Horizonte: Folium Editorial, 251-268, 2010.

9. Azevedo Marques MM, Cupo P, Hering SE. Acidente crotálico. In Schvartsman S. Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos. 2ª ed. São Paulo: Sarvier,161-167, 1992.

10. Barbosa PS, Martins AM, Havt A, Toyama DO, Evangelista JS, Ferreira DP, *et al.* Renal and antibacterial effects induced by myotoxin I and II isolated from *Bothrops jararacussu* venom. Toxicon. 2005 Sep 15;46(4):376-86.

11. Barraviera B, Pereira PCM. Acidentes por serpentes do gênero Bothrops. In: Barraviera B. Venenos Animais: uma Visão Integrada. Rio de Janeiro: EPC, 261-280, 1994.

12. Barraviera B. Acidentes por serpentes do gênero Lachesis. In: Barraviera B. Venenos Animais: uma Visão Integrada. Rio de Janeiro: EPC, 297-298, 1994.

13. Barraviera B. Acidentes por serpentes dos gêneros *Crotalus* e *Micrurus*. In: Barraviera B. Venenos Animais: uma Visão Integrada. Rio de Janeiro: EPC, 281-295, 1994.

14. Barraviera B. Estudo clínico dos acidentes ofídicos – Revisão. JBM, 65: 209-250, 1993.

15. Bernarde PS. Mudanças na classificação de serpentes peçonhentas brasileiras e suas implicações na literatura médica. Gazeta Médica da Bahia, 81(1): 55-63, 2011.

16. Bernarde PS, Gomes JO. Serpentes peçonhentas e ofidismo em Cruzeiro do Sul, Alto Juruá, Estado do Acre, Brasil. *Acta Amazonica*, 42(1): 65-72, 2012.

17. Bucaretchi F, Douglas JL, Fonseca MR *et al.* Envenanmento ofídico em crianças: frequências de reações precoces ao antiveneno em pacientes que receberam tratamento com antagonistas H1, H2 da histamina e hidrocortisona. Rev Inst Med Trop São Paulo, 36 (5): 451-457, 1994.

18. Bucaretchi F, de Capitani EM, Hyslop S, Mello SM, Madureira PR, Zanardi V, *et al.* Compartment syndrome after Bothrops jararaca snakebite: monitoring, treatment, and outcome. Clin Toxicol (Phila). 2010 Jan;48(1):57-60.

19. Campolina D, Caetano RS, Cardoso, MFEC. Acidentes por Animais Peçonhentos. In: Marco Tulio Baccarini Pires; Sizenando Vieira Starling (Org.). Manual de Urgências em Pronto-Socorro. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2010, v., p. 874-906.

20. Campolina D, Dias MB, Andrade Filho A. Acidentes provocados por animais peçonhentos. In: Freire E. Trauma – a doença dos séculos. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2305-2321, 2001.

21. Campolina D, Sato AS, Dias MB. Acidentes provocados por contatos com animais peçonhentos, cap 2; Parte 1-Urgências sistêmicas In: de Prado// Ramos//Valle Atualização Terapêutica – Urgências e emergências, Coord. Ed. Dario Birulini//Álvaro Nagib Atallah, Edit Artes Médicas Ltda 2012/13

22. Cardoso JLC. Ofidismo. Aracneísmo. Escorpionismo. Epidemiologia. Patogenia e clínica. Diagnóstico e terapêutica. In: Soerensen B. Acidentes por animais peçonhentos. São Paulo: Editora Atheneu, 109-138, 2000.

23. Correia JM, Santana Neto PL, Sabino MS *et al.* Envenenamento por *Philodryas olfersii* (Lichtenstein, 1823) atendido no Hospital da Restauração do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil: relato de caso. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 43(3): 336-338, 2010.

24. Dart RC, Hurlbut KM, Garcia R, Boren J. Validation of a severity score for the assessment of crotalid snakebite. Ann Emerg Med. 1996 Mar;27(3):321-6.

25. Fan HW, França FOS. Acidente elapídico. In: Schvartsman, S. Plantas venenosas e animais peçonhentos, 2ª edição, São Paulo: Sarvier, 167-170, 1992.

26. Fan HW, Marcopito LF, Cardoso JL, Franca FO, Malaque CM, Ferrari RA, *et al.* Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. BMJ. 1999 May 29;318(7196):1451-2.

27. Fan HW, França FOS. Soroterapia. In: Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad Jr V. Animais Peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier, 380-393, 2003.

28. França, FOS, Málaque CMS. Acidente botrópico. In: Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad Jr V. Animais Peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier, 72-86, 2003.

29. Hoser, R. Reclassification of the Rattlesnakes; species formerly exclusively referred to the Genera *Crotalus* and *Sistrurus*. Australasian Journal of Herpetology, 6: 1-21, 2009.

30. Jim J, Sakate M. Biologia das Serpentes. In: Barraviera B. Venenos Animais: uma Visão Integrada. Rio de Janeiro: EPC, 109-134, 1994.

31. Jorge MT, Ribeiro LA. Dose de soro (antiveneno) no tratamento do envenenamento por serpentes peçonhentas do gênero *Bothrops*. Rev Assoc Med Bras, 43: 74-76, 1997.

32. Machado AS, Barbosa FB, Mello GS, Pardal PPO. Acidente vascular cerebral hemorrágico associado a acidente ofídico por serpente do gênero *bothrops*: relato de caso. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 43(5): 602-604, 2010.

33. Málaque CMS, França FOS. Acidente laquético. In: Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad Jr V. Animais Peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier, 87-90, 2003.

34. Manual para Atendimento dos Acidentes Humanos por Animais Peçonhentos. Secretaria de Estado da Saúde, Coordenadoria de Serviços Técnicos Especializados, Instituto Butantan, Hospital Vital Brasil. São Paulo, 1982.

35. Melgarejo AR. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad Jr V. Animais Peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier, 33-61, 2003.

36. Mello HES, Ottoni. Serpentes. In: Ottoni C. Plantas e animais de importância médica. Belo Horizonte: Editora Coopmed, 123-152, 2009.

37. Ministério da Saúde. Cartilha de Ofidismo (Cobral), 5ª Edição. Brasília, 1999.

38. Ministério da Saúde/FNS. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Brasília, 2001.

39. Nishioka AS, Silveira PV. *Philodryas patagoniensis* bite and local envenoming. Rev Inst Med Trop São Paulo, 36: 279-281, 1994.

40. Oliveira JS, Campos JA, Costa DM. Acidentes por animais peçonhentos na infância. Jornal de Pediatria, 75(2): 251-8,1999.

41. Otero-Patino R. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of *Bothrops asper* bites. Toxicon. 2009 Dec 1;54(7):998-1011.

42. Pardal PPO, Bezerra IS, Rodrigues LS, *et al.* Acidente por surucucu (*lachesis mutamuda*) em Belém – Pará: Relato de caso. Revista Paraense de Medicina. 2007. V. (21). p. 37-42.

43. Pardal PPO, Pardal JSO, Gadelha MAC *et al.* Envenomation by *Micrurus* coral snakes in the Brazilian Amazon region: report of two cases. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 52(6): 333-337, 2010.

44. Porto G, França FOS. Serpentes não peçonhentas e aspectos clínicos dos acidentes. In: Cardoso, JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMS, Haddad Jr V. Animais Peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier, 108-125, 2003.

45. de Rezende NA, Torres FM, Dias MB, *et al.* South American rattlesnake bite (*Crotalus durissus SP*) without envenoming: insights on diagnosis and treatment. Toxicon. 1998 Dec;36(12):2029-32.

46. Romano-Hoge SARWL. Principais serpentes de interesse médico. Reconhecimento. Distribuição geográfica no continente americano. In: Soerensen B. Acidentes por animais peçonhentos. São Paulo: Editora Atheneu, 1-45, 2000.

47. Santoro ML, Sano-Martins IS, Fan HW, Cardoso JL, Theakston RD, Warrell DA. Haematological evaluation of patients bitten by the jararaca, *Bothrops jararaca*, in Brazil. Toxicon. 2008 Jun 15;51(8):1440-8.

48. Saraiva LES, Leal F, Andrade Filho A. Manifestações dermatológicas provocadas por venenos, peçonhas, toxinas, ferrões e cerdas animais. In: Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. Dermatologia, 5ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 453-465, 2008.

49. Silva AMM. Imunodiagnóstico no Ofidismo. In Schvartsman S. Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 176-181, 1992.

50. Silva OA, Lopez M, Godoy P. Intensive care unit treatment of acute renal failure following snake bite. Am J Trop Med Hyg. 1979 Mar;28(2):401-7.

51. Silva Jr M. O Ofidismo no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 1956.

52. Siqueira JE, Higuchi ML, Nabut N, Lose A, Souza JK, Nakashima M. Lesão miocárdica em acidente ofídico pela espécie *Crotalus durissus terrifus* (cascavel). Relato de caso. Arq Bras Cardiol, 54: 323-325, 1990.

53. Soerensen B. Produção de soros antipeçonhentos e características imunológicas de cada soro. Anavenenos. In: Soerensen B. Acidentes por animais peçonhentos. São Paulo: Editora Atheneu, 91-107, 2000.

54. Theakston RD, Fan HW, Warrell DA, *et al.* Use of enzyme immunoassays to compare the effect and assess the dosage regimens of three Brazilian Bothrops antivenoms. The Butantan Institute Antivenom Study Group (BIASG). Am J Trop Med Hyg. 1992 Nov;47(5):593-604.

55. Varanda EA, Giannini MJSM. Bioquímica de Venenos de Serpentes. In Barraviera B. Venenos Animais: uma Visão Integrada. Rio de Janeiro: EPC, 205-223, 1994.

56. Wuster W, Bérnils RS. On the generic classification of the rattlesnakes, with special reference to the Neotropical *Crotalus durissus* complex (*Squamata: Viperidae*). Zoologia, 28 (4): 417-419, 2011.

44 Opioides

Adebal de Andrade Filho
Éber Assis dos Santos Júnior
Anabelle Lotti do Carmo Fioravante

Os opiáceos são substâncias extraídas da planta *Papaver somniferum* (papoula). Sua utilização data da mais remota história. A primeira citação da seiva extraída da papoula foi feita por Theopharastus, em 300 a.C. Médicos árabes utilizavam o ópio para o tratamento de diarreia, nos primeiros séculos d.C., e foi Paracelsus (1493-1541) quem o introduziu na Europa. Em 1680, Sydenhan escreveu que, entre os remédios que Deus quis dar ao homem para alívio de seus sofrimentos, nenhum é tão universal e tão eficaz quanto o ópio. Contém mais de 20 alcaloides diferentes e em 1805 Friedrich Sertüner isolou e descreveu um deles, o qual denominou de morfina, de Morfeu, o deus grego dos sonhos. Na Grã-Bretanha, o uso da "tintura de láudano" levou ao vício elevado número de pessoas. Desde os primeiros relatos de uso do ópio e, posteriormente, de seus derivados, observa-se utilização com propósitos religiosos, recreacionais e médicos.

Em 2002, os principais países que produziam ópio ilegalmente foram o Afeganistão (76%), Mianmar (18%), Laos (2%) e Colômbia (1%).

Em 1994, o *United States Office of National Drug Control Policy* (ONDCP) relatou algumas tendências em relação ao uso de heroína: crescente número de adolescentes e jovens adultos e pessoas das classes média e média-alta estavam utilizando heroína mais pura e a proporção de pessoas em busca de tratamento continuava a aumentar. Entre 2000 e 2001, o número de usuários de heroína era estimado em quase 15 milhões (0,2% da população mundial).

Levantamentos sobre uso de drogas entre estudantes do 1° e do 2° grau de escolas públicas, em 10 capitais brasileiras de todas as regiões do país, sugerem prevalência relativamente baixa de uso de opioides no Brasil, especialmente envolvendo o uso não médico da codeína e xaropes que contêm ópio. Os índices de uso na vida foram de 1% para xaropes (variando de 0,6%, em São Paulo, a 1,5% em Salvador) e de 0,7% para opioides (variando entre 0,2%, no Rio de Janeiro, e 1,4% em Porto Alegre).

Nos Estados Unidos, os opioides são causa frequente de admissão de pacientes em unidades de emergência, seja com complicações secundárias à superdosagem ou em crise de abstinência, observando-se, nos últimos cinco anos, aumento no número de visitas aos serviços de urgência.

Felizmente, a intoxicação por opioides não tem a mesma importância no nosso meio, em comparação com Estados Unidos e Europa. A maioria dos casos atendidos na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII é decorrente da ingestão de doses mais altas que a recomendada de antidiarreicos e antitussígenos à base de codeína. As intoxicações provocadas por drogas ilícitas ainda não são tão frequentes em nosso meio.

A palavra opiáceo refere-se aos alcaloides derivados do ópio, ou seja, naturais. Já o termo opioide pode ser atribuído a qualquer substância natural, sintética ou semissintética, que produza efeitos semelhantes aos da morfina (protótipo do grupo)

que possam ser bloqueados pela naloxona, Trata-se, portanto, de termo mais amplo.

Entre as substâncias naturais, estão morfina, codeína e ópio (seco ou tintura), algumas das quais ainda são de utilidade médica. Entre as semissintéticas e sintéticas, estão: loperamida, nalbufina, dextrometorfano, elixir paregórico (antidiarreico), fentanila, nalbufina, meperidina, metadona, propoxifeno, pentazocina, tramadol, difenoxilato e heroína. Existe uma variedade de apresentações comerciais em que se encontram associados a outros medicamentos, tais como atropina, ácido acetilsalicílico e paracetamol. Todas essas drogas têm efeitos similares, diferenciando-se basicamente pela potência, duração de ação e vias de administração, conhecimento este que se torna essencial no manejo do paciente intoxicado.

A toxicidade aguda pelos opioides pode resultar de superdosagem terapêutica, superdosagem acidental (em crianças ou viciados), tentativas de autoextermínio, administração terapêutica no trabalho de parto (depressão neonatal) e, mais raramente, da ruptura de pacotes no trato gastrintestinal dos chamados *body-packers* (pessoas que ingerem grande volume de pacotes hermeticamente fechados com finalidade de tráfico de heroína).

FARMACOLOGIA

Os opioides são geralmente bem absorvidos pelo trato gastrintestinal, bem como por outras vias de administração (respiratória, intramuscular, subcutânea e transdérmica).

O pico plasmático com doses terapêuticas por via oral ocorre geralmente em uma a duas horas. Entretanto, a ingestão de doses tóxicas pode produzir espasmo do piloro e diminuição do peristaltismo intestinal, resultando em absorção mais prolongada e pico plasmático mais tardio.

A dose tóxica ou letal dos opioides não está bem estabelecida, variando de acordo com o composto, via de administração e tolerância do paciente. Existem compostos sintéticos que têm até 2.000 vezes a potência da morfina.

Após a absorção, uma parte dos opiáceos se liga a proteínas plasmáticas e se distribui para os vários tecidos, interagindo com receptores específicos. Essas interações promovem efeitos no sistema nervoso central, sistema respiratório, cardiovascular e gastrintestinal. A principal via de metabolização dos opioides é a hepática. O comprometimento da função hepática pode comprometer a metabolização de alguns opioides, acarretando acumulação da droga e intoxicação com doses terapêuticas. A excreção é renal e apenas reduzidas frações são excretadas inalteradas na urina. Portanto, alterações na concentração de proteínas plasmáticas, na função hepática ou renal podem promover graus de toxicidade variados.

Interações medicamentosas também podem contribuir para a potencialização ou redução dos efeitos dos opiáceos.

EFEITOS DOS OPIOIDES

Os efeitos dos opioides decorrem da ligação dos mesmos aos receptores. Existem três tipos de receptores opioides que foram determinados conforme as drogas utilizadas nos estudos: *mu* (de morfina); *kappa* (de cetociclazocine) e *sigma* (de SKF 10047 ou N-alinormetazocine).

Os efeitos podem ser classificados também quanto ao sistema afetado:

- **efeitos no sistema nervoso central:** analgesia, sedação, euforia, disforia, convulsões, miose, náuseas e vômitos (estímulo bulbar);
- **efeitos respiratórios:** a depressão respiratória é característica e ocorre por depressão do centro respiratório (diminuição da resposta ao aumento da pressão parcial arterial de CO_2 – $PaCO_2$);
- **efeitos cardiovasculares:** doses terapêuticas produzem alterações discretas na pressão arterial, no débito, frequência e ritmo cardíacos. Podem promover vasodilatação periférica e provocar hipotensão ortostática. Essa vasodilatação é mediada pela liberação de histamina e pelo bloqueio do reflexo de vasoconstrição responsivo ao aumento da $PaCO_2$. A hipotensão pode perdurar devido à hipóxia. A hipercapnia pode provocar vasodilatação cerebral. A cardiotoxidade causada pelos opioides é similar à causada pelos antidepressivos tricíclicos – *quinidina-like*;
- **efeitos gastrintestinais:** diminuem a motilidade do trato gastrintestinal e promovem espasmo pilórico. Retardam, assim, o esvaziamento gástrico, prolongando a absorção, contribuindo para náuseas, vômitos e aumentando o risco de aspiração. Provocam, também, constipação intestinal.

No Quadro 44.1 estão relacionados os efeitos clínicos relacionados aos receptores opioides.

Quadro 44.1 Efeitos clínicos relacionados aos receptores opioides

Nome convencional	Importância clínica
mu 1	- analgesia supraespinhal - analgesia periférica - sedação - euforia - liberação de prolactina
mu 2	- analgesia supraespinhal - depressão respiratória - dependência física - constipação intestinal - bradicardia
kappa 1	- analgesia espinhal - miose - diurese
kappa 2	- disforia - efeitos psicomiméticos
kappa 3	- analgesia supraespinhal
sigma	- analgesia espinhal e supraespinhal - modulação da função do receptor - inibição da liberação da dopamina

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Depressão neurológica, depressão respiratória e miose puntiforme constituem a tríade sintomática característica da intoxicação por opioides.

A depressão neurológica é caracterizada por sonolência, torpor e coma, mas podem ocorrem convulsões, alucinações e delírios.

A depressão respiratória (hipoventilação) é caracterizada por diminuição dos movimentos respiratórios, respiração superficial, podendo haver períodos de apneia. A hipóxia é a principal causa de morte nas intoxicações por opioides. Entretanto, é importante ressaltar que os pacientes podem apresentar respiração normal ou taquipneia.

A miose é considerada um achado universal na intoxicação por opioides. No entanto, pode não ser observada em situações que estejam presentes acidose, hipóxia, hipotensão arterial, alterações estruturais no cérebro ou intoxicações associadas, tais como: agentes anticolinérgicos ou simpaticomiméticos. As intoxicações por meperidina e propoxifeno não cursam com miose.

A superdosagem por certos opioides (particularmente a heroína) pode cursar com edema agudo de pulmão (EAP) não cardiogênico. Os possíveis mecanismos incluem anafilaxia, hipóxia e injúria da membrana alvéolo-capilar. Esse EAP pode ocorrer em até 24 horas após a recuperação do coma. Náusea é sintoma frequente e vômitos são raros. Alguns pacientes podem apresentar dor abdominal, que lembra uma crise de cólica biliar secundária ao espasmo do esfíncter de Oddi. Hipotensão ortostática pode ocorrer. Distúrbios de condução cardíaca são frequentes na intoxicação por propoxifeno. Outras alterações cardíacas podem ocorrer, inclusive arritmias ventriculares como *Torsades de Pointes*.

A evolução de uma intoxicação aguda por opioide pode ser complicada por convulsões (mais comumente causadas por propoxifeno, meperidina, morfina e heroína), rabdomiólise, mioglobinúria, hipercalemia e insuficiência renal aguda. Podem ocorrer também complicações respiratórias como pneumonia de aspiração, embolia pulmonar séptica (pelo uso de drogas intravenosas), atelectasias pulmonares, fibrose e hipertensão pulmonar. Muitas destas ocorrem devido aos agentes adulterantes que são misturados às drogas ilícitas.

No Quadro 44.2, os principais efeitos clínicos provocados pelos opioides.

Quadro 44.2 Principais efeitos clínicos provocados pelos opioides

Respiratório	- depressão respiratória - broncoespasmo - edema agudo de pulmão
Neurológico	- analgesia - euforia - sedação e coma - convulsões
Cardiovascular	- bradicardia - hipotensão ortostática - vasodilatação periférica
Gastrintestinal	- diminuição da secreção gástrica - redução da motilidade
Olhos	- miose

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico é basicamente clínico, mas as alterações laboratoriais refletem os efeitos tóxicos primários e secundários causados pelos opioides.

Durante o atendimento é importante sempre se cogitar a possibilidade de haver intoxicação mista. Além disso, muitas substâncias ou circunstâncias podem simular a intoxicação: exposição a organofosforados, barbitúricos, hemorragia de tronco cerebral (ponte) e outros. A história coletada associada à avaliação clínica, na determinação do diagnóstico, é essencial para a condução do tratamento.

Em boa parte dos serviços de urgência é realizado exame qualitativo que detecta opioides e seus metabólitos na urina, podendo não detectar derivados do fentanil, tramadol e outros sintéticos. Podem ser solicitados também exames de *screening* (no sangue e/ou urina) para o diagnóstico diferencial ou no caso de suspeita de intoxicação mista. Porém, tais exames podem ser pouco úteis na condução do caso na sala de emergência, onde o tratamento é baseado nas manifestações clínicas.

A gasometria arterial e a radiografia de tórax são importantes para avaliação inicial do paciente intoxicado por opioides. A gasometria arterial pode mostrar hipoxemia e hipercapnia, com acidose respiratória e metabólica, principalmente nos casos que cursam com hipotensão e choque. A radiografia de tórax pode mostrar sinais de edema agudo de pulmão. A glicemia capilar deve ser realizada em todos os pacientes comatosos, com o objetivo de afastar a glicemia como causa de depressão do sistema nervoso central. A dosagem da enzima creatinofosfoquinase é útil, pois estará aumentada nos casos que evoluam com rabdomiólise. Havendo confirmação desse aumento, deve ser realizada a monitorização da função renal com dosagem de ureia, creatinina, ionograma e exame de urina rotina.

Outros exames complementares podem ser necessários durante a evolução do paciente, dependendo da gravidade do caso, das intercorrências e das possíveis doenças de base já existentes.

TRATAMENTO

As primeiras condutas diante de intoxicação por opioide devem estar voltadas para o suporte avançado de vida e a estabilização do paciente. Incluem a manutenção da via respiratória pérvia e protegida (nos comatosos com Escala de Coma de Glasgow ≤ 8, a intubação traqueal é imprescindível), ventilação e circulação adequadas, além da monitorização do paciente continuamente a partir da oximetria de pulso e traçado eletrocardiográfico (veja capítulo 1). A necessidade de suporte ventilatório é indicação para internação em unidade de tratamento intensivo.

A abordagem do paciente comatoso deve ser realizada, inicialmente, com a administração de 40 g de solução glicosada (80 mL de SGH 50% por via intravenosa) precedida pela administração de tiamina, se não estiver disponível o glicosímetro para medida imediata da glicemia capilar, na sala de emergência.

Após a estabilização, devem ser iniciadas as medidas de descontaminação, se a via de administração for a oral. A diminuição da motilidade do trato gastrintestinal, como já mencionado, faz com que tais medidas sejam ao menos parcialmente eficazes, ainda que realizadas após uma hora da ingestão (tempo recomendado para a maioria das intoxicações por via oral). O método de escolha para o esvaziamento do estômago é a lavagem gástrica. A êmese não deve ser induzida devido ao potencial de depressão do nível de consciência, com risco de aspiração de conteúdo gástrico. Após a lavagem gástrica deve ser administrado o carvão ativado (CA), caso o peristaltismo esteja presente. O CA pode ser mantido até 12 horas após a intoxicação.

Diurese forçada, diálise peritoneal e hemodiálise não têm utilidade na intoxicação por opiáceos, devido ao seu grande volume de distribuição. Além disto, existe antídoto eficaz para essa intoxicação.

A naloxona (Narcan®) é um opioide com atividade antagonista, sendo o antídoto específico nessa intoxicação. Ela reverte a analgesia, a depressão respiratória, a miose e os efeitos cardiovasculares. Nos Estados Unidos e Europa é administrada empiricamente, fazendo parte de um protocolo para a abordagem do paciente que apresenta coma de etiologia desconhecida. Essa conduta não é adotada no Brasil, uma vez que a frequência dessa intoxicação é substancialmente mais baixa. Portanto, deve ser administrada somente em casos específicos em que houver suspeita ou confirmação clínica do abuso de opioides.

A administração da naloxona obedece alguns critérios:

- paciente com depressão respiratória: a dose inicial é um *bolus* de 2 a 4 mg para adultos e crianças. A resposta esperada é a reversão do coma e da depressão respiratória. Caso não ocorra, repetir a dose inicial a cada dois a cinco minutos até o máximo de 20 mg. A ausência de resposta efetiva após 20 mg afasta a possibilidade de intoxicação por opioides. A dose necessária para reverter os efeitos dependerá da quantidade e do tipo de opioide envolvido e poderá ser repetida a cada 20 a 60 minutos, o que corresponde à meia-vida da naloxona. Por se tratar de uma substância de meia-vida curta, a infusão contínua está indicada, particularmente, nas intoxicações por opioides de longa duração (metadona, por exemplo). Se o paciente intoxicado é usuário crônico de opioides, recomenda-se dose mais baixa de naloxona (0,1 mg), pois doses mais altas podem precipitar síndrome de abstinência. Na ausência de um acesso venoso, a naloxona pode ser administrada por vias endotraqueal, intraóssea, intramuscular, subcutânea e por injeção sublingual. Infusão intravenosa contínua: deve-se administrar dois terços da dose efetiva por hora. Por exemplo, se a dose inicial que reverteu o efeito tóxico foi de 6 mg, deve-se administrar 4 mg por hora (20 mg de naloxona em 500 mL de soro fisiológico infundido a 100 mL/h). A infusão é titulada de maneira a garantir a estabilidade do paciente. Após 10 horas de tratamento, a infusão é interrompida. Caso haja recorrência dos efeitos, será reinstituída. O paciente recebendo esse tratamento deve estar, preferencialmente, em uma unidade de tratamento intensivo. Depois da suspensão da infusão contínua do antídoto, o paciente deve permanecer pelo menos seis horas em observação hospitalar;
- paciente com depressão do sistema nervoso central, sem depressão respiratória: a dose inicial é um *bolus* de 0,4 a 0,8 mg por via intravenosa. Se necessário, doses mais altas podem ser utilizadas, como descrito anteriormente.

Para o paciente com a atividade respiratória preservada e estado mental levemente alterado, a administração de naloxona não está necessariamente indicada. A observação rigorosa, geralmente, é o tratamento adequado.

O tratamento do EAP, nessa intoxicação, requer oxigenoterapia a 100% com o uso de pressão expiratória final positiva (PEEP). O uso de diuréticos e digitálicos não está indicado. O papel da naloxona no tratamento do EAP ainda não foi estabelecido.

As convulsões induzidas pelos opioides são revertidas pela naloxona, exceto em casos de intoxicação por meperidina, quando podem até mesmo ser agravadas com o uso do antídoto. Neste caso, os benzodiazepínicos podem ser usados, porém com precaução, pelo risco de potencializarem a depressão do sistema nervoso central e respiratório.

Conforme dito anteriormente, a naloxona pode precipitar o aparecimento de síndrome de abstinência em pacientes dependentes de opioides. Consiste em vômitos, agitação, dor abdominal, diaforese e piloereção. Com o início desses sintomas, a infusão deve ser interrompida até os efeitos diminuírem e posteriormente reiniciada com doses mais baixas (ver algoritmo). Uma contraindicação relativa é a gravidez, na qual o aparecimento da síndrome de abstinência pode precipitar parto prematuro ou aborto.

A interpretação de uma resposta positiva à administração da naloxona deve ser feita com critério. Foi demonstrado que a naloxona reverteu parcial e inconsistentemente a depressão neurológica associada à exposição a etanol, benzodiazepínicos, clonidina e clorpromazina.

O nalmefeno é um antagonista opioide, com mais duração de ação (três a sete horas). A dose recomendada é de 0,5 mg por via intravenosa e de 0,1 mg para usuários crônicos de opioides. Para reverter alguns casos de intoxicação pode ser necessária dose de 1,5 mg. Essa droga não está disponível na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII, atualmente.

A natrexona é também um antogonista opioide e de longa ação (meia-vida em torno de 10 horas). Pode ser usado por via oral. Seu uso mais frequente é no tratamento de usuários crônicos de opioides.

O prurido é um efeito adverso relativamente frequente dos opioides. Anti-histamínico tem reduzido efeito, mas a naloxona também tem ação sobre essa manifestação.

Considerando que existe semelhança do mecanismo de cardiotoxicidade com os tricíclicos, nos pacientes que apresentem alargamento de QRS e hipotensão, principalmente quando o agente toxicante for o propoxifeno, poderá ser usado o bicarbonato de sódio (veja detalhes no capítulo de antidepressivos tricíclicos).

CRITÉRIOS PARA ALTA HOSPITALAR

O paciente tratado com naloxona poderá receber alta 24 horas após a melhora. Durante esse período, ainda há riscos de o paciente desenvolver EAP.

O paciente que não recebeu naloxona e está assintomático deve ficar em observação pelo tempo mínimo de seis horas, pois alguns opiáceos iniciam os seus efeitos mais tardiamente. Já aquele que não recebeu naloxona e encontra-se oligossintomático (bom padrão respiratório e/ou leve alteração do estado mental) deve ficar em observação até a melhora do quadro.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é bom, se a intoxicação for reconhecida e tratada adequadamente e em tempo hábil. O controle das condições respiratórias, cardiocirculatórias e neurológicas, além da correção dos distúrbios metabólicos e hidroeletrolíticos existentes, determina o prognóstico (Figura 44.1).

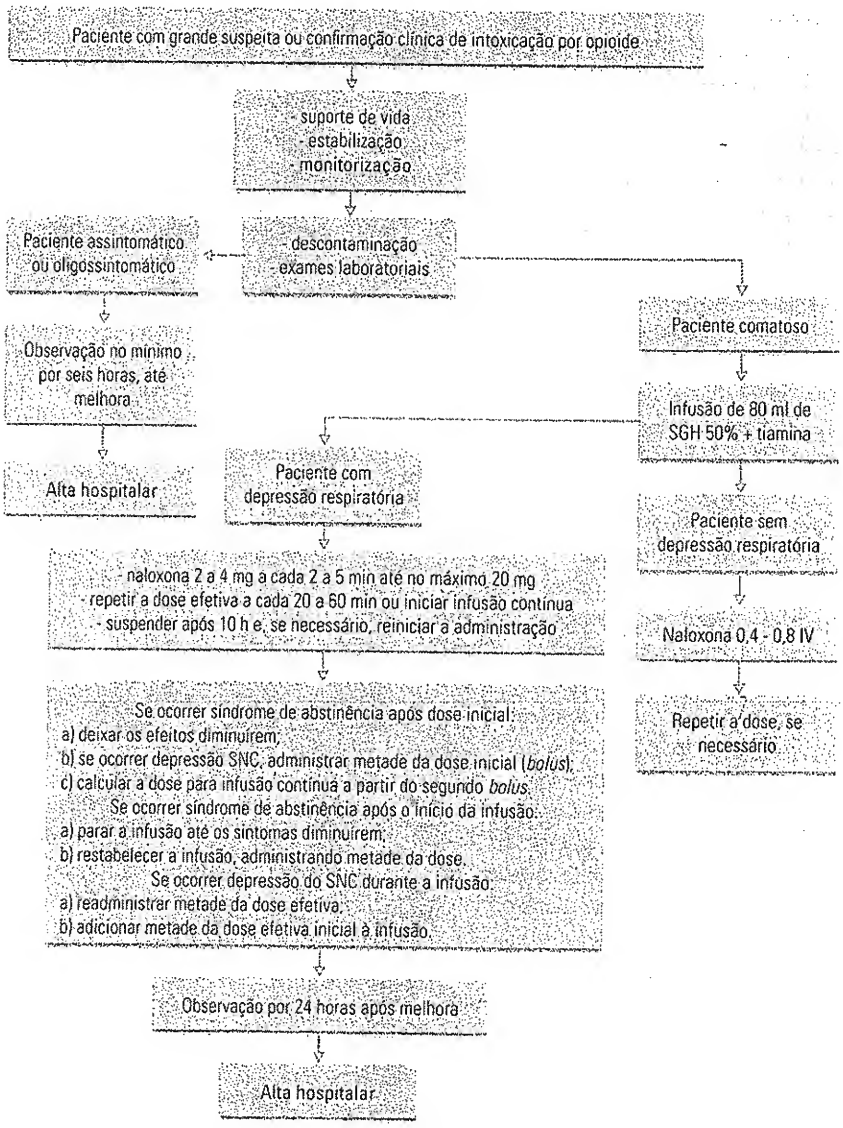


Figura 44.1 Abordagem inicial do paciente intoxicado por opioide.

REFERÊNCIAS

1. Andrade Filho A. Intoxicações Exógenas mais Frequentes. In: Ratton JLA. Medicina Intensiva. 2ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1997. p.556-73.
2. Baltieri DA, Strain EC, Dias JC, Scivoletto S, Malbergier A, Nicastri S, Jerônimo C, Andrade AG. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(4):259-69.
3. Coben JH, Davis SM, Furbee PM, *et al.* Hospitalizations for poisoning by prescription opioids, sedatives, and tranquilizers. Am J Prev Med. 2010 May;38(5):517-24.
4. Dowsett RP, Yip L. Intoxicação por opioides. In Irwin RS, Rippe JM. Terapia Intensiva. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010:1379-1384.
5. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, *et al.* Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. Annals of internal medicine. 2010 Jan 19;152(2):85-92.
6. Ferraz PG. Receptores e antagonistas opioides – revisão da classificação e propriedades dos receptores e seus dois principais antagonistas: naloxona e naltrexona. *Rev Neuropsiq da Inf e Adol* 1999;7(3):106-111.
7. Haber PS, Demirkol A, Lange K, *et al.* Management of injecting drug users admitted to hospital. Lancet. 2009 Oct 10;374(9697):1284-93.
8. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, *et al.* Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S829-61.
9. Hung OL. Opioids. In: Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. p.855-62.
10. Kelly AM, Koutsogiannis Z. Intranasal naloxone for life threatening opioid toxicity. Emerg Med J. 2002 Jul;19(4):375.
11. Kerr D, Kelly AM, Dietze P, *et al.* Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. Addiction. 2009 Dec;104(12):2067-74.
12. Kollef M, Goodenberger D. Overdosage. In: Ewald GA, Mckenzie CR. Manual of Medical Therapeutics. 28ed. Boston: Little Brown and Company, 1995.
13. Krantz MJ, Lewkowiez L, Hays H, *et al.* Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. Annals of internal medicine. 2002 Sep 17;137(6):501-4.
14. Alternative intravenous naloxone for opiod overdoses. *Am J Emerg Med* 2010;28: 296-303.
15. Nelson LS, Olsen D. Opioids. In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9ed. New York: McGraw-Hill, 2011. p. 559-78.
16. Pasternak G, Reisine T. Opioids analgesics and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw Hill, 1996. p.521-555.
17. Saybolt MD, Alter SM, Dos Santos F, *et al.* Naloxone in cardiac arrest with suspected opioid overdoses. Resuscitation. 2010 Jan;81(1):42-6.
18. Schauben, JL. Opiate Overdose. In: Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB. Intensive Care Medicine. 3ed. Boston: Little, Brown and Company, 1647-56, 1996.
19. Schwartz, M. Opiates and narcotic. In: Haddad LM, Shannon MN, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia: WB Saunders, 1998. p.505-21.
20. Stockdale B. Bibliography of a search for the terms opioid/opioid-related-disorders and death in PubMed – Literature review: opioids and death. Disponível em: http://health.utah.gov/prescription/pdf/data_pdf/causalpath.pdf. Acesso em: 17 out 2011.
21. Yip L, Mégarbane B, Borron SW. Opioids. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. 4ed. Philadelphia: Saunders, 2007. p.635-58.

UFMG BIBLIOTECA

A s
t
zidas
destr
tuem
estim
por a
acide
OMS
dênc
ses e
anos.
casos
do e

C
ment
4.500
inset
causa
des, c
toxica
entre

ORG

E
niltri
classe
rados
não v

Orga

Organoclorados, Piretrinas e Piretroides 45

Mariana Borges Dias
Pedro Henrique de Lima Prata
Alberto Sissao Sato

As intoxicações agudas por praguicidas (substância ou mistura de substâncias introduzidas no ambiente com intenção de prevenir, destruir ou mitigar pragas – *Costa, LG*) constituem um problema de saúde pública mundial e estima-se que ocorram cerca de 300.000 mortes por ano. A exposição geralmente é ocupacional, acidental ou como tentativa de autoextermínio. A OMS preconiza, conservadoramente, que a incidência dessas intoxicações, que é elevada nos países em desenvolvimento, duplicou nos últimos 10 anos. No entanto, é desconhecido o número de casos que ocorrem anualmente em todo o mundo e sua gravidade.

O primeiro inseticida a ser usado foi provavelmente o pó de enxofre elementar, na Suméria, há 4.500 anos. Atualmente existem diversas classes de inseticidas e este capítulo aborda as intoxicações causadas por organoclorados, piretrinas e piretroides, que entre os praguicidas provocadores de intoxicações atendidas no CIAT-BH representaram, entre 1994 e 2009, 2 e 16%, respectivamente.

ORGANOCLORADOS

Em 1939, Paul Muller descreveu o diclorodifeniltricloroetano (DDT), introduzindo uma nova classe de inseticidas no mercado, os organoclorados, muito mais baratos de serem produzidos, não voláteis, estáveis no ambiente e com menos toxicidade do que os anteriores, rendendo-o um prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1948.

O DDT, seu protótipo, apesar de extremamente barato e eficaz, está em desuso na maioria dos países, sendo que nos EUA está proibido desde 1972. Alguns estudos descrevem sua longa persistência ambiental e orgânica, que pode alcançar 80 anos. Está associado ao desenvolvimento de carcinomas e a outros riscos para humanos e animais. Apesar de tudo, ele trouxe não só benefícios diretos na agricultura, aumentando a produção mundial de alimentos, como também na Medicina, no controle de vetores, principalmente no controle da malária.

Entretanto, as características que fizeram dos organoclorados difundidos também os transformaram em uma ameaça: por serem altamente lipossolúveis, lentamente metabolizados e estáveis, sofrem acentuada magnificação biológica, além de serem considerados uma ameaça à biodiversidade. Atualmente, seu uso tem declinado vertiginosamente no mundo e são banidos de diversos países.

Inseticidas organoclorados são hidrocarbonetos cíclicos policlorados, sólidos e não voláteis à temperatura ambiente. São agrupados em quatro categorias: I) DDT e análogos; II) ciclodienos; III) hexaclorociclohexano e IV) mirex e clordecona. Exemplos estão no Quadro 45.1. A farmacologia difere substancialmente entre esses grupos, entretanto, a sintomatologia é semelhante em humanos.

Quadro 45.1 Classificação dos organoclorados

DDT e análogos	DDT, metoxiclor, dicofol, clorobenzilato
Ciclodienos	Aldrin, dieldrin, endrin, heptaclor, toxafeno e endossulfan
Hexaclorociclohexano	Lindano (isômero gama)
Outros	Mirex e clordecona

Frequentemente os organoclorados são usados em soluções e os solventes envolvidos são o querosene, o tolueno e outros destilados do petróleo. Nenhum organoclorado é hidrossolúvel. Ao atender paciente intoxicado, é importante ter esse dado em mente, visto que esses outros hidrocarbonetos possuem sua própria toxicidade. Para estudo mais detalhado, leia o capítulo sobre hidrocarbonetos.

Alguns organoclorados têm restrições em território brasileiro. O lindano foi retirado da relação nacional de medicamentos em 2000 e hoje é usado apenas como preservante de madeiras. Outro que será suspenso é o endossulfan. Segundo nota da ANVISA, de 16/08/2010, o endossulfan não poderá ser comercializado no Brasil a partir de 31 de julho de 2013. A partir de 2011, o produto não pode ser mais importado e a fabricação em território nacional está proibida desde 31 de julho de 2012. Nesse período de retirada gradual do produto do mercado brasileiro, o endossulfan só poderá ser utilizado em 10 estados: Bahia, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo.

TOXICOCINÉTICA

Todos os organoclorados são bem absorvidos via oral e inalatória; a absorção cutânea é variável e pode ser aumentada pelo solvente. A absorção inalatória também é influenciada pelo solvente, visto que algumas formulações, como o DDT, não são voláteis.

Os ciclodienos, por outro lado, têm boa absorção cutânea, assim como oral, exceto o toxafeno, que tem má-absorção cutânea. Os hexaclorociclohexanos, cujo exemplo mais elucidativo é o lindano, são muito bem absorvidos via cutânea e esse fato é responsável por elevado número de intoxicações por essa substância. Mirex e clordecona são bem absorvidos por todas as três vias citadas.

Todos os organoclorados são lipofílicos, penetrando bem no sistema nervoso e acumulando-se no tecido adiposo. Alguns compostos, como endrin, endosulfan, lindano, metoxiclor, dienoclor, clorobenzilato, dicofol e toxafeno, são mais rapidamente metabolizados e, portanto, não se acumulam.

A meia-vida das substâncias que se acumulam no tecido adiposo, como o DDT e a clordecona, varia de meses a anos, enquanto a do lindano é de 21 horas em adultos.

A maioria dos organoclorados é metabolizada no fígado e, em alguns casos, produz metabólito mais tóxico e a principal via de excreção é a biliar, mas existem metabólitos urinários. Muitos têm recirculação êntero-hepática ou enteroentérica e todos são secretados no leite materno.

MECANISMO DE TOXICIDADE

Essas substâncias interferem no processo de repolarização neuronal, aumentando o tempo de despolarização, e resultam em hiperexcitabilidade. O DDT atua também em receptores de sódio voltagem-dependentes, mantendo-os abertos mesmo durante a despolarização. Portanto, o uso de bloqueadores de canais de sódio, como a fenitoína, constituem boa escolha para o tratamento de tremores secundários a essa intoxicação. Os ciclodienos e o lindano agem como antagonistas de receptores GABAérgicos, logo, nessas intoxicações, agonistas GABAérgicos, como os benzodiazepínicos ou barbitúricos, são as melhores escolhas.

Os mecanismos de ação da clordecona e do mirex ainda não estão elucidados. Convulsões não são descritas com essas substâncias.

Assim como outros hidrocarbonetos clorados, os organoclorados sensibilizam o miocárdio às catecolaminas, podendo levar a arritmias fatais.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS AGUDAS

A sintomatologia pode iniciar de 30 minutos a seis horas após a exposição. A intensidade do quadro clínico dependerá da natureza do composto, da via e do grau de exposição e do tipo

de veículo utilizado como diluente. Os primeiros sintomas estão relacionados ao trato digestivo, com o surgimento de náuseas, vômitos, desconforto abdominal e diarreia. As manifestações neurológicas ocorrem a seguir e são as mais importantes, podendo evoluir para complicações fatais. O paciente pode apresentar cefaleia que não cede a analgésicos habituais, tremores, parestesias, agitação psicomotora, vertigens com obnubilação, distúrbios de memória e convulsões, que podem ser pronunciadas, repetidas e prolongadas. As convulsões podem ser a primeira manifestação de toxicidade, sem que sejam precedidas por outros sintomas de hiperexcitabilidade do SNC. Podem ocorrer arritmias secundárias à sensibilização miocárdica.

Na exposição ao DDT, tremores podem ser os únicos sintomas. Náuseas, vômitos, parestesias, cefaleia, vertigem, mioclonias, fraqueza, agitação e confusão mental podem ocorrer. Crises convulsivas sobrevêm em dosagens mais altas. De maneira diferente, intoxicações por lindano, ciclodienos ou toxafeno podem não ter manifestações prodrômicas.

Convulsões, ou mesmo *status epilepticus*, podem se seguir ao uso cutâneo inadequado ou continuado do lindano 1% e o tempo de início dos sintomas pode variar de horas a dias. Os ciclodienos também causam crises convulsivas. Hipertermia e rabdomiólise podem ser consequências de crises convulsivas repetidas e o médico assistente deve estar atento. A aspiração pulmonar é uma das complicações mais frequentes, principalmente na inalação ou ingestão de organoclorados diluídos em hidrocarbonetos, bem como em consequência de convulsões.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS CRÔNICAS

A intoxicação crônica por clordecona tem início insidioso, pois essa substância possui meia-vida longa e capacidade de acumulação em tecido adiposo. Tremores grosseiros nas mãos, tremores finos na cabeça, tremores em todo o corpo são os achados principais. Outras alterações neurológicas, como ataxia, exantema, opsoclonus, perda de peso e alterações de transaminases hepáticas podem ocorrer.

Acredita-se que o DDT tenha ação estrogênica, mas não foram encontradas evidências suficientes de que aumente o risco de mulheres desenvolverem câncer de mama, apesar disso ser defendido por alguns autores. Aliás, não existem até o momento comprovações de que organoclorados aumentem o risco de seres humanos desenvolverem quaisquer tipos de neoplasias.

EXAMES COMPLEMENTARES

A história de exposição é o dado diagnóstico mais importante, visto que de outra forma o contato com organoclorados é raro.

A dosagem laboratorial deve ser realizada somente quando existe dúvida a respeito da exposição. Os níveis de organoclorados podem ser dosados no sangue ou na urina, por cromatografia gasosa. No entanto, não apresentam correlação com o quadro clínico e não alteram a conduta nos casos de exposição conhecida. Os organoclorados não têm efeito na colinesterase plasmática.

Outros exames podem ser solicitados de acordo com o quadro clínico exibido pelo paciente ou para o diagnóstico diferencial: ionograma, glicemia, creatinofosfoquinase, provas de função renal e hepática, radiografia de tórax, ECG e análise de liquor.

TRATAMENTO

Os pacientes críticos deverão ser atendidos na sala de emergência para oferecer cuidados intensivos. A descontaminação tem papel fundamental, especialmente nos casos de exposição cutânea. As roupas devem ser retiradas e dispensadas em lixo apropriado. A equipe de emergência deve usar equipamentos de proteção individual. Todos os pacientes que chegam ao pronto-socorro com rebaixamento do nível de consciência deverão ter glicemia capilar mensurada.

A êmese está contraindicada devido ao risco de convulsões e a lavagem gástrica pode ser realizada até duas horas após a ingestão, de acordo com a existência de sintomas; e o uso de carvão ativado é questionável, visto que os solventes são hidrocarbonetos. Uma das complicações comuns é a aspiração após crise convulsiva. Esse evento

pode ser piorado na presença de carvão no conteúdo gástrico. Um adsorvente eficaz para esses casos é a colestiramina, geralmente administrada via oral ou por cateter oro/nasogástrico, 4 g quatro vezes ao dia. A duração do tratamento é orientada pela clínica e pode durar meses, mas seu uso também não é unanimidade na literatura, exceto nos casos de intoxicação por clordecona, nas quais está sempre indicada. Catárticos oleosos podem aumentar a absorção intestinal dos organoclorados e não estão indicados.

O controle das convulsões deve ser feito com a administração de benzodiazepínicos por via intravenosa. Nos casos refratários pode-se utilizar barbitúricos de ação curta em infusão contínua ou mesmo o propofol. Devem ser descartadas, nesses casos, outras causas de convulsões, como hipoglicemia e distúrbios hidroeletrolíticos.

As arritmias cardíacas devem ser tratadas com lidocaína na dose de 1 mg/kg em *bolus*, seguida da infusão contínua de 2 a 4 mg/min. A atropina e a adrenalina devem ser evitadas, pelo risco de precipitar arritmias.

A metoclopramida por via intravenosa é útil na prevenção de vômitos, porém antagonistas 5-HT3 mais potentes, como ondansetrona, podem ser necessários para o controle de vômitos incoercíveis. A síndrome de aspiração deve ser tratada da forma habitual. O tratamento da rabdomiólise deve ser feito por meio de diurese forçada e alcalinização da urina.

O paciente deverá ser observado por 12 horas após a exposição e, se permanecer assintomático nesse período, poderá receber alta hospitalar.

PROGNÓSTICO

O prognóstico na intoxicação aguda é bom, desde que as convulsões e possíveis arritmias cardíacas sejam controladas (Figura 45.1)

PIRETRINAS E PIRETROIDES

As piretrinas são os produtos ativos do extrato da flor do crisântemo, o *Chrysanthemum cinerariafolium*, e os piretroides são seus derivados sintéticos. Esses compostos possuem um anel de ácido ciclopropanoxílico com variedade de ésteres ligados. Cada substância possui no mínimo quatro estereoisômeros e os isômeros podem ter toxicidades diferentes.

Esta é uma moderna classe de inseticidas que está em ascensão atualmente. São vastamente utilizados na agricultura, pecuária, nas residências e em campanhas de saúde pública contra vetores de enfermidades tropicais. Também têm uso médico no tratamento de escabiose e pediculose.

Felizmente essa classe de inseticidas é pouco tóxica para mamíferos, por ser rapidamente hidrolisada por esterases plasmáticas. Assim, poucos casos graves têm sido relatados na literatura.

Podem ser classificados em dois grupos: tipo I, sem um grupo ciano, e tipo II, com um grupo ciano em sua estrutura. É importante ressaltar que mesmo possuindo um grupo ciano, ainda não foram relatados casos de intoxicação cianídrica por piretroides. As síndromes clínicas são diferentes e os piretroides tipo I estão associados à síndrome T (de tremores), enquanto os tipo II, à coretoatetose e salivação (CS) (Quadro 45.2).

Entretanto, deve-se lembrar que em alto número de preparações há um solvente envolvido, comumente o xileno, e que outras substâncias podem estar adicionadas, como o butóxido de piperonila, para aumentar a potência, elevando também a sua toxicidade. Os solventes orgânicos têm sua própria toxicidade. Para estudo mais detalhado, leia o capítulo sobre hidrocarbonetos.

TOXICOCINÉTICA

A absorção dessas substâncias varia muito de acordo com a via. A biodisponibilidade plasmática em casos de exposição cutânea é de aproximadamente 1% e pode ser aumentada por solventes orgânicos, enquanto em casos de exposição gastrintestinal chega a 36%. Nota-se que, salvo em situações de imersão em piretroides, a via cutânea não causa intoxicações graves.

A meia-vida dos piretroides é de cerca de 10 horas e não há bioacumulação em tecido adiposo, apesar de sua característica lipofílica. O metabolismo é predomintantemente hepático e os metabólitos têm menos toxicidade.

Não há evidências de que piretroides sofram recirculação êntero-hepática.

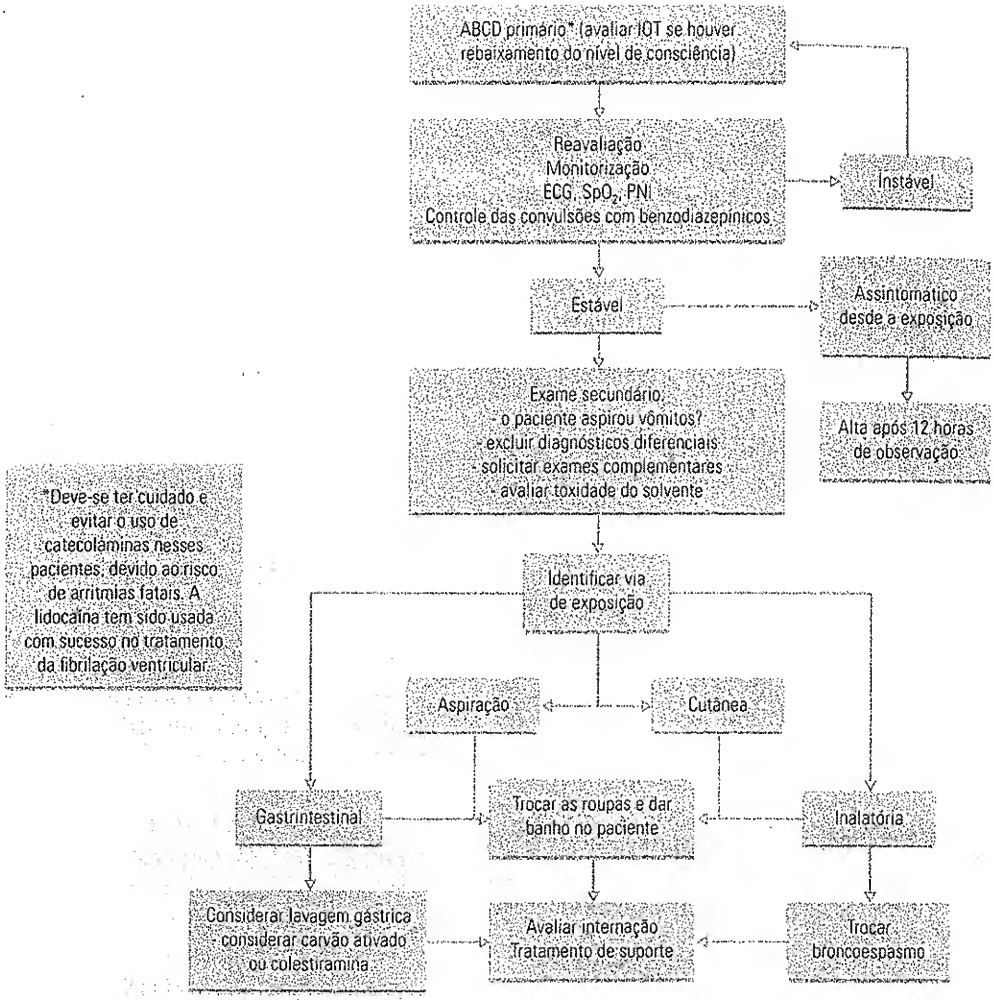


Figura 45.1 Atendimento inicial do paciente intoxicado por organoclorados.

Quadro 45.2 Classificação de piretroides e suas síndromes clínicas

Tipo I (Síndrome T)	Tipo II (Síndrome CS)	Tipo I (Síndrome T)	Tipo II (Síndrome CS)
		Agentes mais comuns	Agentes mais comuns
Tremores finos Hiper-reflexia marcante Sinais simpaticomiméticos Parestesias (exposição cutânea)	Sialorreia Tremores grosseiros Aumento do tônus extensor Hiper-reflexia moderada Sinais simpaticomiméticos Coreoatetose Convulsões Parestesias (exposição cutânea)	Bioaletrina Cismetrina Permetrina Piretrinas Tetrametrina Fenotrina	Cialotrina Cipermetrina Deltametrina Fenvalerato Fenpropatrina Fluvalinato

MECANISMO DE TOXICIDADE

Os piretroides tipo I agem principalmente em canais de sódio voltagem-dependente, de maneira análoga ao DDT, enquanto os tipo II atuam também na corrente voltagem-dependente de cloreto. Ambas as situações aumentam o tempo de despolarização neuronal, causando hiperexcitabilidade. A proporção de canais de sódio modificados é dose-dependente, entretanto, a intensidade dessa ligação e a sua duração são dependentes da estrutura. Portanto, além da dose, é importante estar atento a qual tipo de piretroide o paciente foi exposto.

Há sinergismo quando da intoxicação por piretroides junto a organofosforados. Estes últimos inibem as esterases, reduzindo a hidrólise dos piretroides. Como consequência, pacientes expostos a inseticidas que contêm ambas as formulações podem desenvolver quadros mais graves. Não há estudos sistemáticos que comprovem sinergismo ou adição entre piretroides tipo I e tipo II.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos casos de toxicidade associada a essa classe de inseticidas é secundária a reações alérgicas e pacientes alérgicos ao pólen de plantas da família do crisântemo têm mais possibilidade de as desenvolver. Piretroides estão menos associados a reações alérgicas do que piretrinas, então, excluindo-se a rara possibilidade de piretroides tipo I causarem esse tipo de reações, é improvável que a exposição a eles cause toxicidade humana. Pode ocorrer parestesia local em casos de exposição cutânea, devido ao bloqueio regional de canais de sódio. Esse quadro se resolve espontaneamente dentro de 24 horas. Exposição ocular pode ser grave e dor e lacrimejamento imediato ocorrem.

Casos de toxicidade mais grave podem ser causados por piretroides tipo II e, inclusive, o diagnóstico diferencial com síndrome anticolinesterásica deve ser feito com cautela para não causar iatrogenia com o tratamento com atropina. Sialorreia, náuseas, vômitos, vertigem, fasciculações, alteração do nível de consciência, coma, crises convulsivas e lesão pulmonar aguda podem ocorrer.

Os piretroides causam ativação adrenal, com liberação de adrenalina e noradrenalina na circulação. Portanto, a toxicidade se faz sobre um substrato catecolaminérgico.

EXAMES COMPLEMENTARES

Não há dosagem laboratorial específica disponível na maioria dos serviços de urgência. Outros exames complementares podem ser solicitados de acordo com o quadro clínico do paciente.

TRATAMENTO

Reações alérgicas devem ser tratadas como de costume e o tratamento inicial deve ser direcionado para a descontaminação do paciente, principalmente cutânea, visto que a maioria das exposições ocorre por essa via. Água e sabão devem ser usados. Alguns autores sugerem o uso de vitamina E como alternativa para o tratamento da parestesia. A descontaminação ocular deve ser feita o mais rápido possível com solução de cloreto de sódio 0,9% à temperatura ambiente e o paciente deve ser encaminhado para avaliação da córnea.

Não há antídoto específico. Em casos de intoxicação grave, devem-se manter as vias aéreas do paciente pérvias e benzodiazepínicos são a primeira escolha para o tratamento de crises convulsivas. Diazepam (5 a 10 mg por via intravenosa a cada 10-15 min) é a droga de escolha. Fenobarbital ou propofol podem ser considerados para crises de difícil controle. É importante lembrar que intoxicações por piretroides podem causar crises convulsivas que respondem mal aos anticonvulsivantes tradicionais.

O edema pulmonar provavelmente é secundário a um dos excipientes usados em conjunto.

A êmese está contraindicada devido ao risco de convulsões; e lavagem gástrica pode ser indicada em pacientes sintomáticos que ingeriram o inseticida nas últimas duas horas. O carvão ativado pode ser administrado em dose de ataque em casos de ingestão de piretroides.

O broncoespasmo deve ser tratado com broncodilatadores por via inalatória. Nos casos graves, corticoides sistêmicos devem ser associados.

A ivermectina, um agonista de canais de cloreto, tem se mostrado eficaz para o tratamento da sialorreia e outros efeitos periféricos de piretroides tipo II, mas não possui boa penetração no

SNC. Mais estudos precisam ser realizados para que essa droga possa ser indicada rotineiramente nessas intoxicações. Os pacientes assintomáticos devem permanecer em observação hospitalar por seis horas após o contato.

Para casos de exposição concomitante a hidrocarbonetos, organoclorados, carbamatos ou organofosforados, veja as recomendações nos capítulos correspondentes.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é muito bom, exceto nos casos de complicações respiratórias, neurológicas ou anafilaxia grave. Não existem estudos que comprovem toxicidade crônica (Figura 45.2).

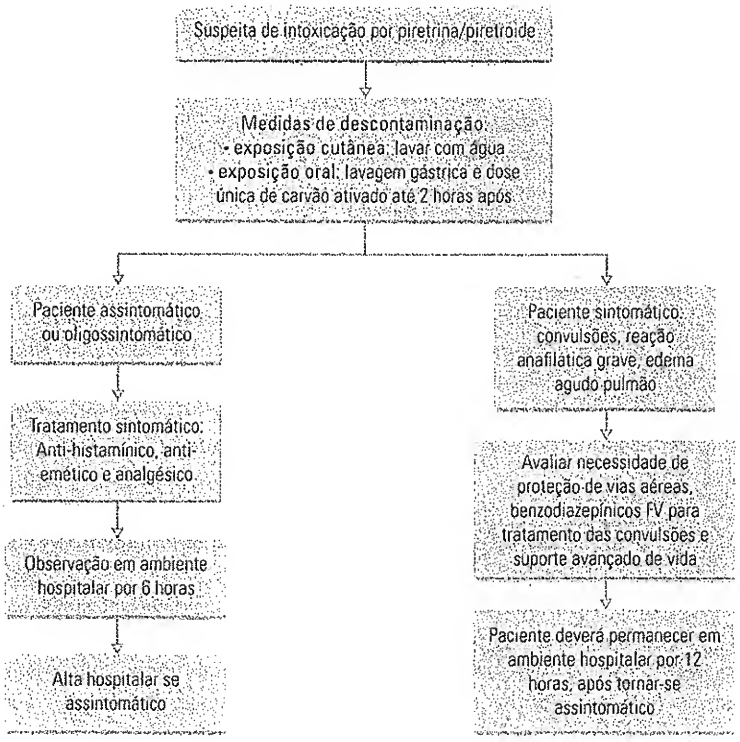


Figura 45.2 Atendimento inicial ao paciente exposto a piretrinas e piretroides.

REFERÊNCIAS

1. Campolina D, Ferreira DL. Uso do Carvão Ativado nas intoxicações exógenas. Cad Clin Med Hosp Mater Dei 1992; 7:33-35.
2. Carlton FB, Simpson WM, Haddad LM. The Organophosphates and Other Insecticides. In Haddad LM, Shannon MN, Winchester JF. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Philadel-phia:WB Saunders, 1998:836-845.
3. Costa, LG. Efeitos tóxicos dos praguicidas. In: Klaassen CD, Watkisiss JB, Fundamentos em toxicologia de Casarett e Doull. Porto Alegre. AMGH Editora LTDA, 2012. 311-24.
4. Ekins BR. Chlorinated Hydrocarbon Pesticides. In Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. Stanford:Appleton & Lange, 1999:133-134.
5. Ekins BR. Pyrethrins and Pyrethroids. In Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. Stanford:Appleton & Lange, 1999:276-277.
6. Howland MA. Insecticides: Chlorinated Hydrocarbons, Oyrethrins and DEET. In Goldfrank

LR, Flamebaun NE, Lewin NA, *et al*. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Stanford:Appleton & Lange, 1998:1451-1458.

7. Klaassen CD. Nonmetallic Environmental Toxicants. In Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacolo-gical Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996:1673-1696.

8. Larini L. Toxicologia dos Praguicidas. São Paulo:Manole, 1999:21-47.

9. Osmudson M. Insecticides and Pesticides. In Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1998:401-413.

10. Micromedex 1.0 – Poisindex [base de dados na internet]. Thomson Reuters. Atualizada em 14 de Maio de 2010; acesso em 02 de Agosto de 2010. Chlorinated Hydrocarbon Inseticides; [18]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/.

11. Micromedex 1.0 – Poisindex [base de dados na internet]. Thomson Reuters. Atualizada em 05 de Dezembro de 2007; acesso em 02 de Agosto de 2010. Pyrethrins; [21]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/.

12. Micromedex 1.0 – Poisindex [base de dados na internet]. Thomson Reuters. Atualizada em 16 de Junho de 2010; acesso em 02 de Agosto de 2010. Pyretrhoids; [42]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/.

13. Bateman DN. Management of pyrethroid exposure. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2000;38(2):107-9.

14. Ray DE, Forshaw PJ.. Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2000;38(2):95-101.

15. Holland MG. Inseticides: Organic Chlorines, Pyrethrins/Pyrethroids, and DEET. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LW. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hil; 2006. p. 1523-35.

Paracetamol 46

Adebal de Andrade Filho
Franciele Antonieta Bianchi Leidenz
Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso
Valéria Bruno de Souza Costa

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é analgésico e antitérmico com fraca atividade anti-inflamatória, usado pela primeira vez em 1893. No Brasil, este medicamento tornou-se popular por volta dos anos 80 e, na década de 90, passou a ser amplamente usado, quer seja como única droga ou em associações com outros agentes. É atualmente o analgésico-antitérmico mais frequentemente prescrito para crianças pequenas.

Trata-se de medicação similar à aspirina em sua ação antitérmica e analgésica. Em doses terapêuticas apresenta muito menos efeitos colaterais que seus análogos. A toxicidade decorrente de superdosagem só passou a ser reconhecida a partir de 1966, com relato de caso na literatura médica inglesa. Atualmente, a superdosagem por paracetamol é a intoxicação farmacológica mais comum e a principal causa de morte por superdosagem de medicamentos nos EUA. A intoxicação exógena por paracetamol é ainda a causa mais frequente de falência hepática aguda nos EUA e Reino Unido, o que faz com que a toxicidade por paracetamol deva ser sempre considerada em pacientes com disfunção hepática aguda inexplicável.

O paracetamol é encontrado como único princípio ativo ou em associações. Os produtos mais comuns são: Tylenol®, Tandrilax®, Tylex®, Buscopan Plus®, Tandrex®, Resprin®, Cefalium®. Deve-se estar atento para a possibilidade de apresentações de liberação lenta, que dificultam a avaliação laboratorial e retardam as manifestações clínicas.

O grande número de prescrições e a ampla disponibilidade do medicamento no Brasil fazem com que casos de intoxicação por paracetamol sejam muito comuns na prática médica.

FARMACOLOGIA

O paracetamol é bem absorvido por via oral, inalatória ou retal. A inalação tem pouca importância na prática clínica, mas pode ocorrer em indivíduos que trabalham em fábricas de medicamentos sem o uso devido de equipamentos de proteção. É rapidamente absorvido no trato gastrintestinal cerca de 60 minutos após a ingestão de dose terapêutica e em até quatro horas nos casos de ingestão de dose maciça. A ingestão concomitante de outras medicações (p. ex. opioides) ou a presença de alimentos no estômago pode retardar a absorção. A meia-vida plasmática é de duas a quatro horas após doses terapêuticas e pode se prolongar naqueles pacientes que apresentam função hepática comprometida. O volume de distribuição do paracetamol é de 0,9 L/kg e tem fração de ligação a proteínas em torno de 10%.

Sua metabolização é hepática. Quando ingerido em doses terapêuticas, cerca de 90% são eliminados pela urina na forma de metabólitos não tóxicos (após sofrer reações de conjugação com

sulfato ou glicorunídio), 5% são eliminados puros na urina e apenas os outros 5% sofrem oxidação pelo sistema microssomal hepático, formando o N-acetil-p-benzoquinonaimina, que é hepatotóxico. Nesses casos de administração terapêutica, o metabólito tóxico combina-se com o glutation, formando cisteína e ácido mercaptúrico, produtos atóxicos, que são eliminados pela urina. Em torno de 48 horas após a ingestão da droga não se encontram mais traços do produto e seus metabólitos. Já na superdosagem ocorre saturação das vias do sulfato e glucorunídio, aumentando a metabolização pelo sistema microssomal e a formação do metabólito tóxico. Também acontece a saturação da via de conjugação com glutation. Não havendo o glutation para se ligar ao N-acetil-p-benzoquinonaimina, este se acumulará nos hepatócitos, provocando necrose hepática centrolobular.

O metabolismo do paracetamol é dependente da idade. Em crianças com menos de seis anos, devido à imaturidade de uma das vias de metabolização, prevalece a reação de sulfonização, levando a menos produção de metabólito tóxico. Além disso, o sistema P450 é menos ativo em crianças dessa idade. Elas possuem também capacidade de renovar as reservas de glutation mais rapidamente do que adultos.

A dose potencialmente tóxica é por volta de 7,5 g para adultos e 140 mg/kg de peso para crianças, embora trabalhos recentes sugiram que a hepatotoxicidade seja alcançada com doses superiores a 12 g para adultos e 200 mg/kg de peso para crianças.

Apesar de o paracetamol atravessar a barreira placentária, não foi comprovado ser teratogênico. Seu emprego durante o primeiro trimestre da gravidez pode aumentar o risco de aborto espontâneo. Não há contraindicações durante o período de amamentação.

Quanto à carcinogenicidade, não há evidências em humanos ou em animais experimentais.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas variam de acordo com: a idade do paciente; a dose ingerida; a precocidade da descontaminação gástrica; a apresentação da medicação (líquido ou comprimido); a existência de doença hepática prévia; e o uso de bebida alcoólica, de drogas indutoras do sistema P450 ou de agentes que diminuem a conjugação. A ingestão de 2 a 4 g geralmente não leva a sintomas, exceto náuseas. A ingestão de 4 a 7 g leva à sintomatologia gastrintestinal mais exacerbada e em doses superiores a 10 g pode-se observar o quadro clássico de intoxicação por paracetamol.

As manifestações clínicas são geralmente divididas em quatro fases:

- fase I (duas a 24 horas após a ingestão): o paciente pode manter-se assintomático ou apresentar mal-estar, náuseas, vômitos, anorexia e diaforese. Praticamente não são detectadas alterações laboratoriais;
- fase II (24 a 72 horas após a ingestão): os sintomas gastrintestinais podem se tornar menos importantes. Nesta fase o paciente começa a queixar-se de dor em cólica no hipocôndrio direito. Alterações laboratoriais são frequentes: elevação discreta das aminotransferases e das bilirrubinas, diminuição da atividade de protrombina e algum grau de deterioração da função renal;
- fase III (72 a 96 horas após a ingestão): os sintomas gastrintestinais reaparecem e pode se instalar quadro de necrose hepática com alterações laboratoriais mais pronunciadas: grande elevação das aminotransferases e das bilirrubinas, diminuição da atividade de protrombina, hipoglicemia, elevação de escórias renais. Nas intoxicações graves pode ocorrer insuficiência hepática fulminante e óbito;
- fase IV (96 horas a 10 dias): se houver hepatócitos íntegros nesse período, há recuperação da função hepática e melhora clínica e laboratorial. A regeneração hepática pode ocorrer em três a seis meses. Em caso de grande lesão hepática, pode ocorrer o óbito.

É importante salientar que algumas dessas fases podem estar ausentes ou superpostas no quadro clínico da intoxicação. (Quadro 46.1)

O comprometimento renal, representado geralmente por necrose tubular aguda, pode instalar-se entre cinco a 10 dias após a ingestão e pode ocorrer mesmo na ausência de lesão hepática. O metabólito para-aminofenol é nefrotóxico, concentra-se na papila renal e, além disso, o acetaminofeno inibe a síntese das prostaglandinas, podendo provocar isquemia da medula renal. O dano renal costuma ser transitório, com melhora da função renal em quatro semanas.

Quadro 46.1 Drogas que podem modificar o curso da intoxicação por acetaminofeno

Diminuem a conjugação	Inibidores enzimáticos
Cloranfenicol	Barbitúricos
Cumarol	Fenilbutazona
Estrogeno	Fenitoína
Fenotiaziná	Haloperidol
Morfina	Imipramina
Prednisolona	Meprobamato
Salicilato	Tolbutamida
Testosterona	Uso crônico de álcool
Tetraciclina	Isoniazida
Vitamina C	

Outras complicações, apesar de raras, podem ocorrer: necrose miocárdica, anemia hemolítica, metemoglobinemia, exantema cutâneo e pancreatite. Hipoglicemia, glicosúria e tolerância diminuída à glicose também foram relatadas.

EXAMES COMPLEMENTARES

O paracetamol pode ser dosado no sangue por espectrofotometria por colorimetria ou por cromatografia líquida. Atualmente a análise qualitativa pode ser realizada na urina pelo Triage® TOX *Drug Screen*, que associa a imunocromatografia ao imunoensaio por fluorescência. A dosagem é importante, pois a decisão de se administrar o antídoto específico poderá ser tomada com mais segurança baseada nos valores encontrados. A dosagem do nível sérico deve ser efetuada entre quatro e 20 horas após a ingestão. Se o sangue for colhido antes de quatro horas após a ingestão, a dosagem pode ser falsamente baixa, pois ainda não houve absorção completa. Se for realizada após 20 horas da ingestão, a dosagem negativa ou com valores muito baixos pode levar à subestimação da gravidade, uma vez que a droga já sofreu metabolização. No caso de ingestão de drogas ou alimentos ricos em carboidratos, que retardam a absorção, o pico sérico pode ocorrer mais tardiamente, sendo necessário repetir a dosagem com duas a quatro horas após a inicial. Portanto, a dosagem sérica deverá ser avaliada tendo em vista o tempo decorrente entre a ingestão da droga e a coleta do exame, a partir do nomograma de Rumack-Matthew (Figura 46.1).

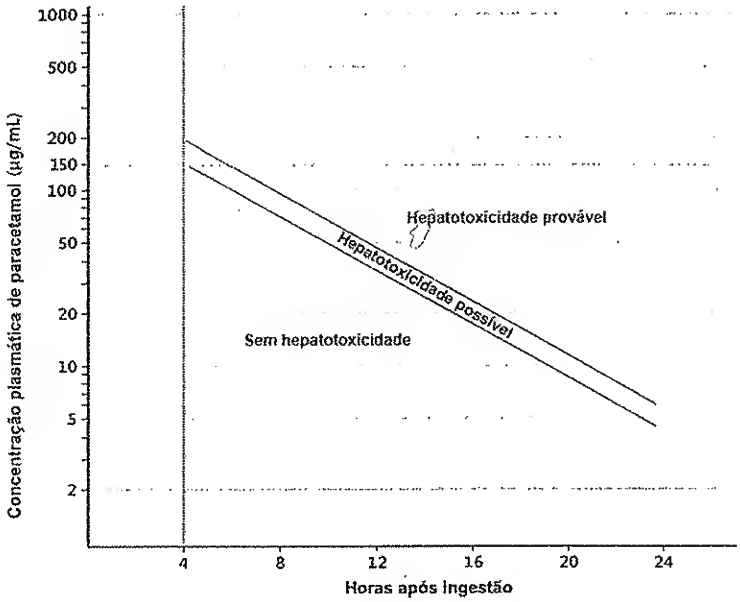


Figura 46.1 Nomograma de Rumack-Matthew.
Fonte. Rumack, BH, Mattew H, 1975.

Esse nomograma é usado em casos de intoxicações agudas para estimar o risco de toxicidade hepática, a qual é definida como níveis séricos de AST acima de 1.000 IU/L. O nomograma é dividido em três setores: sem hepatotoxicidade, hepatotoxicidade possível e hepatotoxicidade provável. A zona de hepatotoxicidade possível deve sempre ser considerada, pois estudos americanos mostraram ser ela mais sensível em prever a necessidade de NAC em pacientes intoxicados.

É importante ressaltar que se deve ter cuidado especial na avaliação do nomograma quando a vítima da intoxicação for alguém com doença hepática, desnutrido, usuário de drogas indutoras da P450 ou que tenham tomado várias doses de paracetamol em horários diferentes. Nessas situações, deve-se ter mais liberalidade na indicação da N-acetilcisteína, já que nesses pacientes há relatos de falência hepática aguda mesmo com doses terapêuticas de paracetamol.

Outros exames importantes para o acompanhamento do paciente são: hemograma, aminotransferases, bilirrubinas, atividade de protrombina, ionograma, creatinina, ureia, amilase, gasometria arterial e glicemia.

A ultrassonografia abdominal, nas fases mais tardias, pode mostrar alterações do parênquima hepático.

TRATAMENTO

A descontaminação gástrica é útil se realizada preferencialmente até duas horas após a ingestão de grandes doses. Em casos de ingestão maciça, a descontaminação pode ser efetuada com até quatro horas. Se o paciente está consciente e não existem outras contraindicações, pode-se tentar indução de vômitos com xarope de ipeca. Caso esteja contraindicada a indução de vômito, optar por sondagem nasogástrica e lavagem gástrica com soro fisiológico.

O carvão ativado pode ser usado em dose única até seis horas após a ingestão do paracetamol, pois é capaz de adsorver a droga ainda presente no trato digestivo, impedindo a continuidade de sua absorção. Deve haver intervalo de uma a duas horas entre o carvão ativado e o antídoto, o qual deve ser iniciado nas primeiras oito horas após a ingestão do paracetamol. Se o uso do carvão retardar a administração do antídoto para além desse período, ele não deve ser utilizado.

Alguns pacientes podem apresentar vômitos frequentes, que devem ser tratados com antiemético (metoclopramida) e reposição hidroeletrolítica.

Existe um antídoto específico de alta eficácia, a N-acetilisteína (NAC – Fluimucil®). A NAC age através da ligação direta com o metabólito tóxico (substituindo o glutation) e também aumentando a síntese do glutation, fazendo com que menos metabólito tóxico seja produzido. Se a dosagem sérica de paracetamol estiver disponível, deve ser interpretada baseando-se no nomograma de Rumack-Matthew, o qual orientará o uso desse antídoto. Caso a dosagem não esteja disponível imediatamente e exista a possibilidade de ingestão de dose potencialmente hepatotóxica, deve ser iniciada a NAC, independentemente do conhecimento do nível sérico. A maior eficácia do tratamento é conseguida se o antídoto for iniciado dentro das primeiras oito horas após a ingestão. Lembrar que, às vezes, não se consegue obter com precisão a quantidade de comprimidos ingeridos (principalmente em indivíduos com história de tentativa de autoextermínio). Na dúvida, o antídoto deverá ser administrado, avaliando-se o risco-benefício. A NAC, além de eficaz, pode ser administrada com bastante segurança. Tem como principais efeitos colaterais a ocorrência de náuseas e vômitos.

Na Inglaterra, Canadá, Austrália e alguns outros países, a NAC é administrada em infusão contínua por via intravenosa, por 20 horas. Há, inclusive, relato de sucesso no tratamento de recém-nascido com essa abordagem. Nos EUA, a NAC é administrada por via oral, durante três dias. Os protocolos são igualmente eficazes.

Na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII adota-se o protocolo usado nos EUA: uma dose de ataque + 17 doses de manutenção de NAC, administradas por via oral com intervalo de quatro horas entre elas (aproximadamente 72 horas de tratamento). Deve-se repetir a dose se ocorrer vômito na primeira hora após a administração VO. A dose de ataque é de 140 mg/kg. Deve ser diluída em 200 mL de SGI 5% ou, preferencialmente, em suco ou refrigerante com sabor de laranja, para torná-la mais palatável. Em pacientes comatosos ou que não consigam ingerir o antídoto, a administração poderá ser feita por sonda nasogástrica. A dose de manutenção é de 70 mg/kg, seguindo as mesmas orientações em relação à forma de administração.

Se for feita a opção pela administração intravenosa, como em casos de vômitos incoercíveis,

a dose de ataque é de 150 mg/kg (diluída em soro glicosado isotônico) em infusão por 15 minutos, seguida de 50 mg/kg por quatro horas e 100 mg/kg nas próximas 16 horas (infusão contínua).

A duração de ambos os esquemas pode ser modificada em função do quadro clínico do paciente. A N-acetilcisteína deve ser continuada até o metabolismo completo do paracetamol, que é definido por níveis indetectáveis da droga e pela ausência de hepatotoxicidade. Logo, se esses critérios forem cumpridos, pode-se suspender o tratamento antes do previsto, mas, por outro lado, se mesmo após o término do esquema previsto isso não ocorrer, o tratamento deve ser prorrogado.

A hemoperfusão é eficaz na remoção do paracetamol, mas não é indicada rotineiramente, pois existe um antídoto com eficácia reconhecida e com taxa de complicação menor que do método dialítico.

Os pacientes com ingestão de doses potencialmente tóxicas devem ser monitorados clínica e laboratorialmente por pelo menos 72 horas. Caso se opte por tratamento com antídoto específico, este deverá ser feito em ambiente hospitalar. Sugere-se controle ambulatorial por pelo menos duas semanas após o tratamento.

PROGNÓSTICO

Os casos classificados como leves a moderados têm boa evolução, necessitando de pouco tempo de permanência hospitalar. Os casos graves, quando não recebem o tratamento adequado em tempo hábil, podem evoluir para insuficiência hepática grave, eventualmente necessitando de transplante hepático (Figura 46.2).

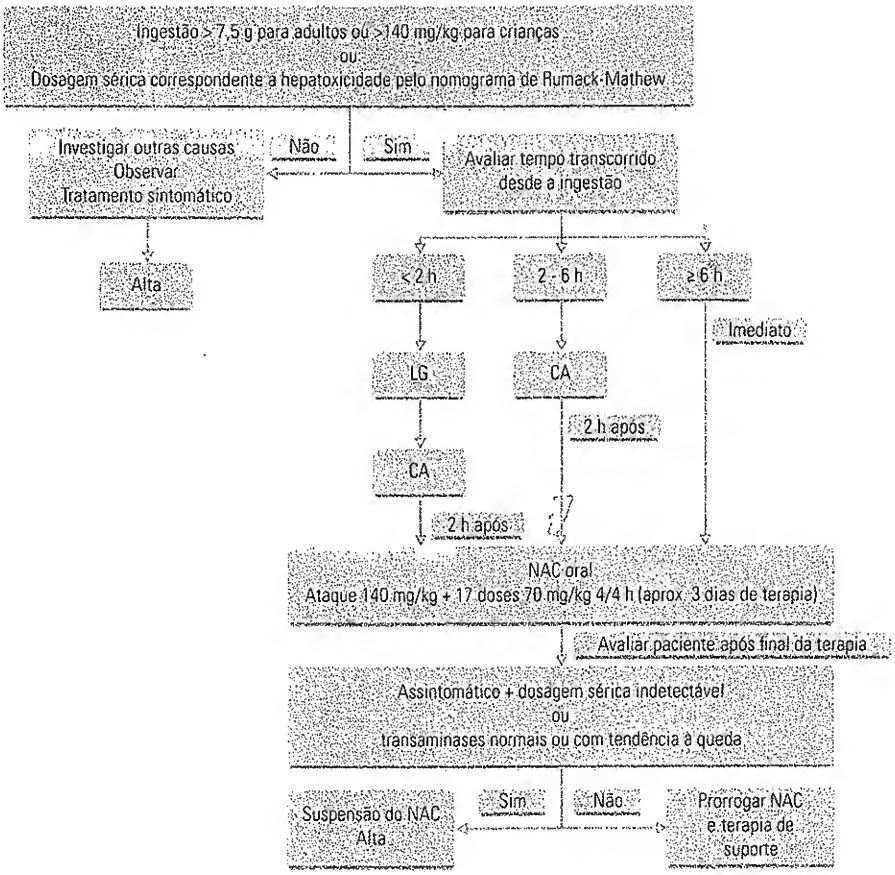


Figura 46.2 Abordagem geral da intoxicação por paracetamol.
LG = lavagem gástrica. CA = carvão ativado. NAC = N-acetil-cisteína.

REFERÊNCIAS

1. Andrade Filho A. Intoxicações Exógenas mais Freqüentes. In Ratton JLA. Medicina Intensiva. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 1997: 556-573.
2. Insel PA. Analgesic-antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996:617-657.
3. Mofenson HC, Caraccio TR. Acetami-nophen. In Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 559-579.
4. Olson KR. Acetaminophen. In: Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. Stanford: Appleton & Lange, 1999:62-65.
5. Perry H, Shannon MW. Acetaminophen. In Haddad LM, Shannon MN, Winchester JF. Clinical Mangement of Poisoning and Drug Overdose. Philadelphia:WB Saunders, 1998:784-789.
6. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics. 1975 Jun;55(6):871-6.
7. Smilkstein MJ. Acetaminophen Poisoning. In Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB. Intensive Care Medicine. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company 1996:1487-1495.
8. Tan HH, Chang CY, Martin P. Acetaminophen hepatotoxicity: current management. Mt Sinai J Med. 2009 Feb;76(1):75-83.
9. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's* Toxicologic Emergencies. 9th ed. Mc Graw-Hill Professional, 2010. 1968 p.
10. International Programme on Chemical Safety; Poisons Information Monograph: Paracetamol (PIM 396) (1998) Available from, as of April 7, 2009: http://www.inchem.org/pages/pims.html.
11. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work). Available at: http://monographs.iarc.fr/index.php p. 73 438 (1999)].
12. Gilman, A. G., L. S. Goodman, and A. Gilman. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc. 1980., p. 703].

Intoxicação por Paraquat 47

Adebal de Andrade Filho
Daniela Charnizon
Matheus Silva Gurgel do Amaral

O paraquat (PQ) é um herbicida de contato usado desde a década de 60 em várias culturas com o propósito de "capina química". Ele pode ser encontrado com diversos nomes comerciais: Gramoxone®, Pared®, Paraquol®, Braxone®, Agroquat®. É comercializado na forma líquida, podendo ter várias colorações – vermelho, verde, azul, marrom, entre outras –, dependendo das substâncias acrescidas ao princípio ativo. O Gramoxone®, nome comercial mais comum em nosso meio, tem cor esverdeade ou azulada. O paraquat está associado a altas taxas de letalidade em caso de ingestão, mesmo de pequenos volumes. Esse produto tem pouco efeito residual nas plantas, permitindo que os alimentos possam ser ingeridos pouco tempo após a pulverização do herbicida.

Por tratar-se de veneno extremamente tóxico para o ser humano, vários laboratórios produtores têm acrescentado substâncias com odor desagradável para evitar a ingestão acidental, além de substâncias emetizantes potentes para que, tão logo sejam ingeridas, induzam vômitos, reduzindo o tempo de permanência no trato gastrintestinal.

A mortalidade nos acidentes com paraquat varia de 50 a 90%, chegando próximo de 100% quando se trata de ingestão intencional com fim suicida.

O mais alto número de intoxicações é visto nas regiões onde são cultivados café e hortifrutigranjeiros, onde o paraquat é mais acessível às pessoas. Não são registrados casos de intoxicação após a ingestão de alimentos pulverizados com paraquat, desde que respeitado o intervalo de segurança entre a aplicação e o consumo do produto. Para as hortaliças, leguminosas e frutas, ele é de 24 horas, enquanto para os tubérculos é de sete dias. O tóxico é inativado ao entrar em contato com o solo, por completa adsorção dele à argila, não sendo absorvido pelas raízes ou sementes ainda sob a terra. O PQ só poderá ser recuperado por fragmentação da argila com ácido sulfúrico.

FARMACOLOGIA

O paraquat é um sal de amônio quaternário bastante solúvel em água, fracamente lipossolúvel e insolúvel em solventes orgânicos. É pouco absorvido por via digestiva (apenas 5 a 10%), inalatória ou através da pele íntegra (menos de 0,30%). Apesar da baixa taxa de absorção, a ingestão de pequena quantidade (3 a 6 g) pode ser letal para um adulto.

O mecanismo bioquímico responsável pela toxicidade do paraquat em mamíferos não está totalmente esclarecido. Entretanto, tem sido proposto que o dano tecidual deve-se ao aumento da formação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio, entre eles o radical superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH^-), os quais são instáveis e reagem rapidamente com ácidos graxos, provocando lesão nas membranas, proteínas e DNA. Por esse motivo, a

lesão tecidual provocada pelo paraquat está intimamente ligada à oferta de oxigênio.

O pico de concentração plasmática pode ocorrer entre 0,5 e duas horas após a ingestão do fármaco, dependendo da presença ou não de alimentos no estômago – este parece ser o fator de mais importância na redução da absorção do paraquat e, portanto, relacionado a melhor prognóstico.

Sua meia-vida gira em torno de três a cinco horas e pode estar aumentada, principalmente em decorrência do comprometimento renal (via de excreção de mais de 70% do tóxico absorvido) pelo próprio paraquat. O trato gastrintestinal constitui outra via de excreção menos importante.

Trata-se de uma substância que se distribui amplamente pelos tecidos, por não se ligar às proteínas plasmáticas. Atravessa a barreira placentária e atinge concentrações mais altas no feto que na própria circulação materna. Independentemente da via de absorção, é nos pulmões que se acumulam as maiores concentrações do tóxico. Em cinco a sete horas da exposição, a concentração pulmonar cresce acentuadamente, podendo atingir níveis letais em menos de 10 horas, enquanto em outros tecidos ela declina a níveis inferiores à concentração plasmática. O paraquat também se acumula no tecido muscular, que funciona como um "reservatório". Isso explica a detecção de paraquat na urina e sangue por tempo prolongado (semanas a meses) após a sua ingestão.

É justamente nos pulmões que são registradas as alterações mais importantes secundárias à intoxicação pelo agente. Ocorre lesão dos pneumócitos tipo II, com consequente diminuição da produção de surfactante, levando ao colapso alveolar. Além disso, há alveolite marcada pela migração de neutrófilos e macrófagos. Os achados de necrópsia em cortes de pulmão dos pacientes que faleceram nos primeiros seis dias após a ingestão de PQ mostram congestão, edema, hemorragia focal e infiltração de neutrófilos e macrófagos em variados graus. A alveolite pode evoluir para um processo de fibrose pulmonar que se instala a partir do 10° dia da exposição.

Apesar da toxicidade ser mais intensa para os pulmões, afeta também outros órgãos como rins (lesão tóxica direta e insuficiência renal por má-perfusão), fígado (hepatite tóxica), coração (destruição de fibras musculares) e trato gastrintestinal.

A morte sobrevém geralmente por insuficiência respiratória progressiva e hipóxia. Nos casos de intoxicação grave, a principal complicação precoce é o choque. A morte devido à falência de múltiplos órgãos também pode ocorrer, resultando da ação tóxica direta do paraquat.

QUADRO CLÍNICO

A evolução clínica da intoxicação por paraquat pode seguir três fases, como ilustra o Quadro 47.1.

Quadro 47.1 Evolução clínica da intoxicação por paraquat

Fase 1 (gastrintestinal)	Lesões inflamatórias nas mucosas e ao longo do tubo digestivo: náuseas, vomitos, dor abdominal e diarreia
Fase 2 (renal)	Há deterioração dos túbulos contorcidos proximais com pouco prejuízo glomerular, chegando a uma insuficiência renal aguda 24 a 72 horas após a ingestão do tóxico. Pode ocorrer alteração da função hepatocelular
Fase 3 (pulmonar)	Lesões pulmonares irreversíveis. A morte ocorre na grande maioria das vezes por insuficiência pulmonar progressiva

As principais manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes intoxicados por paraquat encontram-se no Quadro 47.2.

Quadro 47.2 Principais manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes intoxicados por paraquat

Odinofagia	Dor epigástrica
Diarreia	Dor retroesternal
Vômitos	Hemoptise/hematêmese
Disfagia	Icterícia
Sede	Cianose
Taquipneia	Agitação
Oligúria	

As primeiras manifestações clínicas são decorrentes da ação corrosiva do veneno sobre o trato digestivo. Por se tratar de substância com ação cáustica, provoca lesões desde a cavidade oral até as porções mais distais do intestino. O paciente queixa-se

de odinofagia, dor abdominal, vômitos (ocasionalmente sanguinolentos) e diarreia. Esse quadro instala-se nas primeiras duas horas após a ingestão do produto. Ingestão de volumes superiores a 150 mL está associada a perfurações de esôfago, estômago e intestino, o que não é muito frequente.

Quando há contato com a pele, podem ocorrer irritação, ressecamento, descamação, dermatites, eritemas, bolhas e úlceras. O contato com as unhas pode levar a amolecimento, descoloração assimétrica, deformações e alterações de crescimento. É sabido que mesmo exposição dérmica a reduzidas concentrações de PQ pode ser fatal, especialmente se associada à alta concentração da substância e ao atraso no início do tratamento. É fundamental que emergencistas suspeitem de intoxicação por paraquat quando estiverem frente a paciente com queimadura química – particularmente quando as lesões de pele estiverem associadas a sintomas sistêmicos.

A sensação de queimação em extremidades foi associada a risco significamente mais alto de óbito em um estudo publicado. Nesses pacientes, a média da concentração plasmática de PQ à admissão foi de 2,67 mg/mL. É possível que esse sintoma possa ajudar a discriminar pacientes que tenham prognóstico limitado daqueles que poderiam se beneficiar de intervenções mais agressivas. O mecanismo não é bem claro, mas a sintomatologia pode ser decorrente de efeito tóxico direto, proporcional à concentração da droga, ou ser um marcador do nível de estresse oxidativo.

O fígado é afetado na maioria dos acidentes moderados a graves. Ocorre destruição de hepatócitos levando a quadro de icterícia que se instala nas primeiras 24 horas.

Os rins são acometidos precocemente, já nas primeiras 48 horas, ocasionando rápida elevação de escórias renais e diminuição da excreção do paraquat. Proteinúria, hematúria e piúria refletem injúria renal, enquanto oligúria/anúria indicam necrose tubular aguda. Tanto as alterações hepáticas como as renais são autolimitadas. Há recuperação da função em sete a 10 dias, quando o paciente recebe tratamento específico em tempo hábil.

Apesar de haver descrições de necrópsia mostrando alterações cerebrais como pontos hemorrágicos intracerebrais e hemorragia subaracnoidea, a maioria dos pacientes não apresenta sintomatologia típica referente ao sistema nervoso central. O coma pode ocorrer na fase final da intoxicação, secundário à hipóxia. Entretanto, há relatos de quadros de ansiedade, convulsões, ataxia e diminuição do estado de vigília em ingestões de doses muito altas de PQ.

Lesão cardíaca é encontrada em cerca de 40% dos casos graves. As alterações vão desde discretos sinais eletrocardiográficos até arritmias e necrose miocárdica maciça.

As manifestações pulmonares da intoxicação por paraquat têm curso típico, começando com consolidação difusa, que após vários dias evolui para lesões císticas e fibrose. É importante que o médico esteja atento para essa sequência, pois os métodos de imagem podem auxiliar no diagnóstico dessa intoxicação quando a história for vaga. Clinicamente, as alterações pulmonares manifestam-se mais tardiamente, em torno do sétimo ao 10° dia. Podem ser suspeitadas por queixa de dispneia, ausculta de crepitações em bases pulmonares (essas, mais precoces, instalam-se a partir do segundo dia), diminuição da curva de saturação da hemoglobina, diminuição da tolerabilidade aos esforços físicos e cianose periférica em uma fase tardia. Todo esse quadro tem caráter progressivo e agrava-se à medida que a fibrose pulmonar torna-se mais intensa, comprometendo a troca gasosa pulmonar.

A morte por insuficiência respiratória, quando ocorre, acontece por volta da segunda à quarta semana após a ingestão do veneno, naqueles casos em que a dose ingerida foi alta (acima de 20 mL). Alguns casos apresentam complicações tais como perfuração de vísceras, mediastinite e distúrbios eletrolíticos graves, que acabam por abreviar o tempo de sobrevida.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

O diagnóstico pode ser confirmado com a dosagem sérica de paraquat a partir de espectrofotometria, cromatografia gasosa ou radioimunoensaio. Níveis séricos superiores a 2 mg/mL, 1,6 mg/mL e 0,6 mg/mL, respectivamente, quatro, 12 e 16 horas após a ingestão do fármaco, estão associados à alta taxa de mortalidade. Pacientes com níveis plasmáticos de PQ < 2 mg/L têm potencial de recuperação com tratamento vigoroso se admitidos no hospital nas primeiras 10 a 12 horas após a ingestão da droga. Tratamento agressivo tem se demonstrado fútil nos casos de

níveis de PQ > 2 mg/L, particularmente após quatro horas da ingestão.

Apesar da concentração plasmática de PQ ser o marcador de gravidade mais útil na intoxicação, essa medida não está prontamente disponível na maioria dos hospitais. Teste de fácil execução para o diagnóstico da intoxicação por paraquat é o teste álcali-ditionita: coletam-se 10 mL de urina do paciente, mistura-se a 2 mL de hidróxido de sódio 1N e ditionita sódico a 1%. A mudança de coloração da amostra para azul ou preto significa presença de paraquat em concentrações superiores a 0,5 mg/L na urina. A intensidade do azul varia de acordo com o grau de intoxicação e, portanto, com a gravidade do caso. Controles positivo e negativo devem ser empregados paralelamente ao teste.

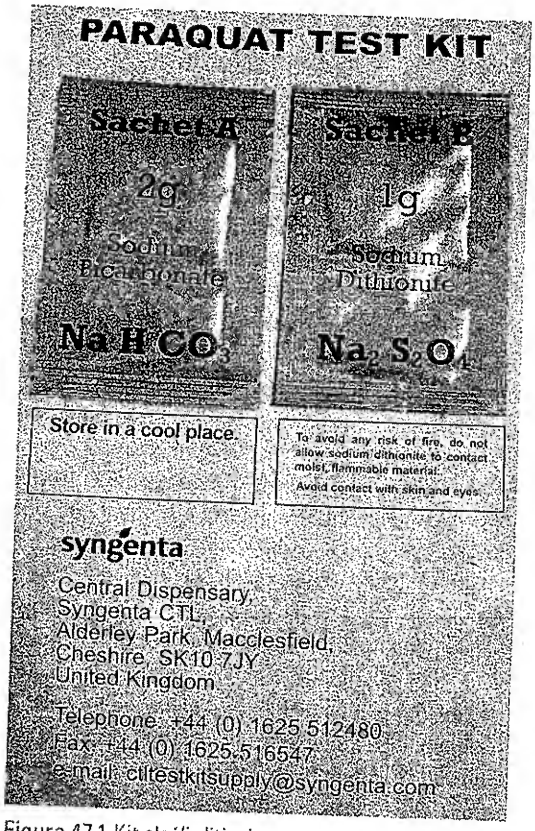


Figura 47.1 Kit alcáli-ditionita para detecção de paraquat na urina. Foto: Maria de Fátima E. C. Cardoso.

Estudo demonstrou que o teste ditionita sódico na urina se mostrou simples e de fácil execução, além de se apresentar como um marcador confiável de prognóstico com valor preditivo positivo de 100% na predição de óbito em pacientes intoxicados por PQ admitidos nas primeiras quatro horas após ingestão da droga.

A função renal deve ser monitorada criteriosamente. Elevação de ureia e creatinina é comum e geralmente está associada a oligúria e anúria. O exame de urina rotina pode evidenciar hematúria, proteinúria, cilindros granulosos, piúria, glicosúria e aminoacidúria.

As aminotransferases elevam-se em 24 a 48 horas após a ingestão. As bilirrubinas também se encontram em níveis elevados, à custa da fração direta. Aumento de fosfatase alcalina também é observado.

Outro estudo demonstrou elevação de enzimas pancreáticas (amilase > 160 UI/L e lipase > 100 UI/L) em pacientes com intoxicação grave. O pico de elevação de tais enzimas ocorreu no sétimo dia após a ingestão e foram correlacionadas aos níveis plasmáticos de PQ, refletindo sua toxicidade sistêmica.

Leucocitose geralmente superior a 18.000/mm³ com neutrofilia importante (>75%) constitui um achado presente na maioria dos casos.

Os distúrbios hidroeletrolíticos encontrados são decorrentes de vômitos e diarreia característicos da fase aguda. Apesar da oligúria em grande parte dos casos, a hipocalemia é bastante frequente e pode ser atribuída tanto aos distúrbios gastrintestinais provocados pelo agente tóxico, como também secundária ao tratamento com adsorventes, laxativos e diurese forçada.

A gasometria arterial é exame importante para documentar as alterações de troca gasosa. Ao final de uma semana de evolução já pode ser observada diminuição progressiva da saturação de hemoglobina.

Eletrocardiogramas seriados devem ser feitos para documentar mudanças no traçado eletrocardiográfico sugestivas de sofrimento do miocárdio, tais como: onda Q patológica, inversão de onda T, infra ou supradesnivelamento do segmento ST. Em pacientes que evoluírem com sinais clínicos e/ou eletrocardiográficos sugestivos de comprometimento miocárdico, deve ser dosada a creatinofosfoquinase, fração MB.

Recursos de imaginologia (radiografia de tórax, abdome, tomografia computadorizada de tórax, mediastino e abdome) são muito importantes para a detecção de perfuração de vísceras, evolução do infiltrado pulmonar e, posteriormente, da

fibrose que se instala gradativa e progressivamente. As alterações radiográficas e de tomografia de alta resolução sugerem que no início ocorrem consolidações alveolares. Após alguns dias, estas evoluem para lesões císticas e, posteriormente, áreas de fibrose. A tomografia computadorizada permite diferenciar a fibrose induzida pelo paraquat dos casos de fibrose idiopática, pois na primeira há acometimento das regiões centrais do pulmão, enquanto na fibrose idiopática há envolvimento da periferia pulmonar.

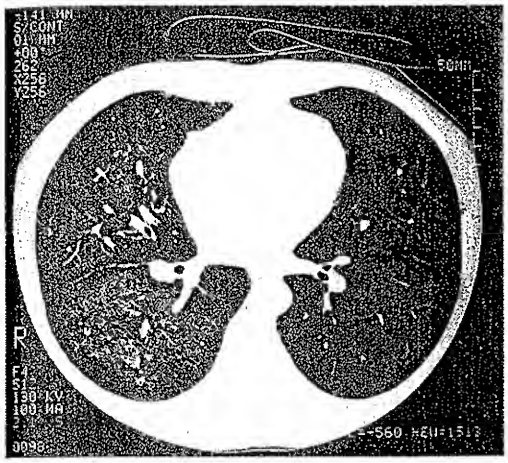


Figura 47.2 Fibrose pulmonar provocada por paraquat.

A espirometria é útil para acompanhamento da função pulmonar do paciente em fase mais tardia, quando a fibrose já está instalada.

A endoscopia digestiva alta orienta a respeito da gravidade das lesões de origem caústicas decorrente da ingestão de paraquat. Como as lesões da mucosa do esôfago estão presentes em praticamente 100% dos casos, sua existência pode ajudar no estabelecimento do diagnóstico em casos duvidosos nos quais os pacientes relatam ingestão do tóxico.

TRATAMENTO

O tratamento do paciente intoxicado por paraquat apresenta muitas controvérsias, principalmente porque ainda existem muitas dúvidas em relação ao seu mecanismo de ação. Nos útimos 30 anos, vários métodos para tentar reduzir a toxicidade do PQ vêm sendo examinados, mas ainda não existe antídoto ou tratamento efetivo para amenizar os efeitos tóxicos do herbicida. Mesmo assim, o tratamento baseia-se essencialmente em alguns pontos: prevenção da absorção, rápida excreção do paraquat absorvido, modificação dos efeitos teciduais do paraquat absorvido e não excretado, outras medidas de suporte.

PREVENÇÃO DA ABSORÇÃO

Apesar de tratar-se de substância cáustica, o esvaziamento gástrico deve ser feito o mais rápido possível. Quando precoce e eficaz, melhora muito o prognóstico. Como a absorção pelo trato digestivo é rápida, o esvaziamento terá mais sucesso se realizado até uma hora da ingestão. Em ambiente extra-hospitalar, pode-se induzir vômito, caso não tenha ocorrido espontaneamente, já que as soluções comerciais de paraquat geralmente contêm substâncias emetizantes. Em ambiente hospitalar, a opção é a lavagem gástrica, por minimizar novo contato do produto com as mucosas esofágica e oral. Está indicado o esvaziamento gástrico, porque a toxicidade sistêmica é muito mais importante que o efeito local no trato digestivo.

A terra de Fuller já foi considerada o agente com mais poder de neutralização do paraquat no trato digestivo. Atualmente não há dados que mostrem mais poder adsortivo da terra de Fuller sobre o carvão ativado. No entanto, se estiver disponível, deve ser usada por via oral ou por cateter nasogástrico na dose de 60 g, diluída em 200 mL de manitol, com intervalo de 6/6 horas, por três dias. Complicações com o uso da terra de Fuller são pouco frequentes, mas podem ocorrer hipercalcemia e formação de fecalitos. Além da terra de Fuller, está indicado o uso de carvão ativado como adsorvente por via oral ou por cateter nasogástrico. A dose de ataque em adultos é de 50 g, que pode ser diluída em 200 mL de solução salina a 0,9%. Posteriomente, administram-se doses de manutenção de CA (25 g em adultos, de quatro em quatro horas) intercaladas com as doses de terra de Fuller, pelo período de 48 horas.

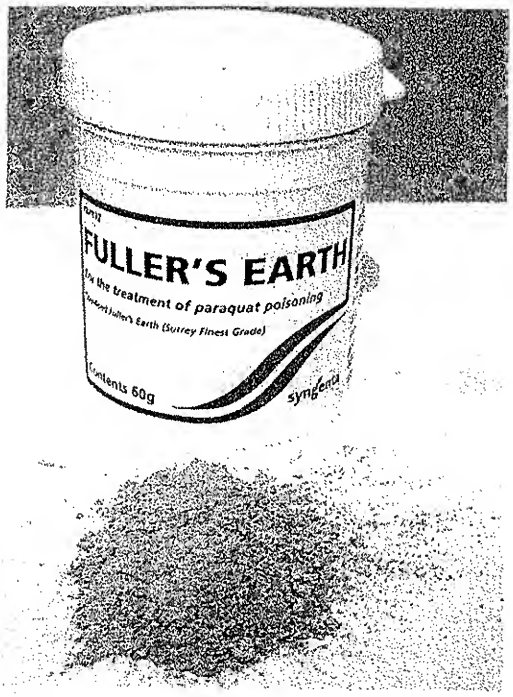


Figura 47.3 Terra de Fuller – adsorve o paraquat. Foto: Maria de Fátima E. C. Cardoso.

EXCREÇÃO DO PARAQUAT ABSORVIDO

Os laxativos, como citrato de magnésio, manitol e sulfato de magnésio, são usados para aumentar o trânsito intestinal, diminuindo, assim, a absorção do herbicida. O uso de catárticos está contraindicado nos casos de íleo paralítico.

Para ingestão acima de 20 mg/kg de peso corporal, por se tratar de intoxicação potencialmente letal, está indicada a irrigação intestinal total.

Para diurese forçada utiliza-se solução salina e manitol. O ideal é que se mantenha o débito urinário mais de três vezes o esperado para aquele paciente. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de furosemida. É importante que seja feito balanço hídrico rigoroso para evitar hipervolemia nos pacientes que estejam oligúricos.

Remoção extracorpórea – a utilização precoce de técnicas extracorpóreas, incluindo hemoperfusão com filtro de carvão ativado e hemodiálise, tem sido recomendada por diversos autores nos pacientes intoxicados por PQ. Hemoperfusão é descrita como a modalidade mais efetiva para remover o PQ (clareamento de 116 ± 32 mL/min). Entretanto, é procedimento caro e com algumas complicações importantes, como distúrbios hidroeletrolíticos graves e a rápida destruição de plaquetas, aumentando a susceptibilidade do paciente a hemorragias maciças. Estudo mostrou que a concentração plasmática de paraquat inicialmente diminuía com a excreção ativa através dos rins, mas aumentava progressivamente após duas horas (fenômeno rebote). Por outro lado, diminuição persistente e significativa na concentração do PQ foi observada no tratamento com hemoperfusão extracorpórea, quando comparado a controles. Sendo assim, a remoção extracorpórea por vários dias é recomendada para reduzir os níveis de PQ e, consequentemente, prevenir o efeito rebote. Como o paraquat atinge concentrações elevadas nos pulmões em poucas horas, alguns autores advogam o uso precoce de hemoperfusão para reduzir a captação do paraquat pelos pulmões.

Hemodiálise (clareamento de 90 ± 54 mL/min) e hemofiltração são menos eficientes, porém permitem tempo mais longo de remoção contínua da droga (dois a cinco dias). Sendo assim, tratamento incial extracorpóreo com hemodiálise ou hemofiltração deve ser iniciado o mais precocemente possível e mantido por dois a cinco dias.

A plasmaférese é utilizada esporadicamente, possuindo capacidade depurativa semelhante à da hemoperfusão, mas sem alguns inconvenientes, como perda de células sanguíneas, necessidade de anticoagulação e inutilização do filtro adsorvente pela formação de trombos. Poderá apresentar como vantagens, eventualmente, o fato de fornecer antioxidante renovado no plasma fresco infundido na substituição.

MODIFICAÇÃO DOS EFEITOS TECIDUAIS DO PARAQUAT

Acredita-se que a lesão na membrana capilar alveolar é causada pela produção de superóxidos, induzida pelo paraquat. Esse processo estaria relacionado a mudanças imunológicas que resultariam na ativação de neutrófilos e produção, pelos imunocomplexos, de metabólitos tóxicos derivados do oxigênio. Portanto, drogas que suprimem o sistema imunológico do paciente poderiam diminuir a produção de superóxido e outros metabólitos tóxicos do oxigênio, prevenindo o edema e as manifestações inflamatórias do parênquima pulmonar. Baseados nessa hipótese, vários estu-

dos têm sido feitos com o uso de altas doses de imunossupressores (ciclofosfamida e corticoides) no tratamento da intoxicação por paraquat. Lin *et al.* reportaram que a inflamação grave tem papel central na hipoxemia fatal dos pacientes intoxicados por PQ. Constataram, ainda, que a combinação repetida de pulsoterapia com metilprednisolona precedendo o uso de dexametasona contínua poderia atenuar a gravidade do processo inflamatório, nos casos de intoxicação grave. Eles também utilizaram 1 g/dia de ciclofosfamida por dois dias e 1 g/dia de metilprednisolona por três dias para tratar pacientes com intoxicação moderada a grave. Os resultados demostraram que a pulsoterapia com ciclofosfamida e metilprednisolona pode ser efetiva no tratamento de pacientes com intoxicação moderada a grave, porém não foi efetiva em pacientes com intoxicação fulminante.

O uso dessas drogas no tratamento da intoxicação é bastante controverso na literatura e as publicações atuais não avaliam o uso rotineiro dessa prática, pois ainda não está claro o real benefício da mesma. Além disso, a própria ciclofosfamida pode induzir quadro de fibrose pulmonar, o que torna ainda mais questionável o seu emprego.

A terapia antioxidante com a administração de desferoxamina (100 mg/kg em 24 horas) e com a infusão contínua de acetilcisteína (300 mg/kg/dia) mostrou-se eficaz em estudos com animais e em alguns casos de ingestão humana de até 160 mg/kg de paraquat.

Anticorpos monoclonais para o paraquat foram elaborados, mas, por enquanto, a imunoterapia tem valor limitado nas intoxicações.

A adição de altas doses de vitamina C (dose de ataque de 1 g diluída em 500 mL de SGI 5%, seguida de 4 g/dia por 14 dias) foi efetiva na prevenção de insuficiência renal e pode ser utilizada pelos pacientes intoxicados por PQ.

OUTRAS MEDIDAS DE SUPORTE

Medidas para a manutenção da vida incluem: desobstrução de vias aéreas, ventilação, canulação de veia periférica com jelco calibroso (16 ou 14). Caso o paciente esteja comatoso, dosar a glicemia capilar, já que associação com drogas hipoglicemiantes ou mesmo intoxicação alcoólica pode ocorrer.

- **Não administrar oxigênio suplementar.** Altas concentrações de oxigênio potencializam o efeito oxidativo do paraquat sobre os tecidos. Existe benefício em se manter o paciente em ambiente com reduzida concentração de oxigênio (15-16%). Caso o paciente evolua para insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica, instituir PEEP com a menor FIO_2 capaz de manter satisfatória saturação de hemoglobina.

As dores devido às lesões do trato gastrintestinal podem ser muito intensas, exigindo uso de opioides para o seu controle.

Em relação às primeiras medidas de socorro à vítima de intoxicação por paraquat, existe consenso na literatura de que devem ser tomadas o mais precocemente possível, pois melhoram o prognóstico do paciente. Outras práticas vêm sendo citadas como benéficas para os pacientes intoxicados por paraquat, embora estudos mais aprofundados e mais bem controlados sejam necessários para validá-las.

PROGNÓSTICO

É importante que o clínico tenha em mente que todo caso de intoxicação por paraquat deve ser tratado como potencialmente fatal.

O prognóstico, de modo geral, dependerá da quantidade de paraquat ingerida, existência de alimentos no estômago e do tempo decorrido até a descontaminação gástrica. Grande parte dos pacientes intoxicados evolui para quadro de fibrose pulmonar irreversível.

Novos estudos são necessários para o melhor conhecimento do mecanismo de ação dessa droga, possibilitando tratamento mais eficaz para os pacientes intoxicados por paraquat e, consequentemente, melhor prognóstico.

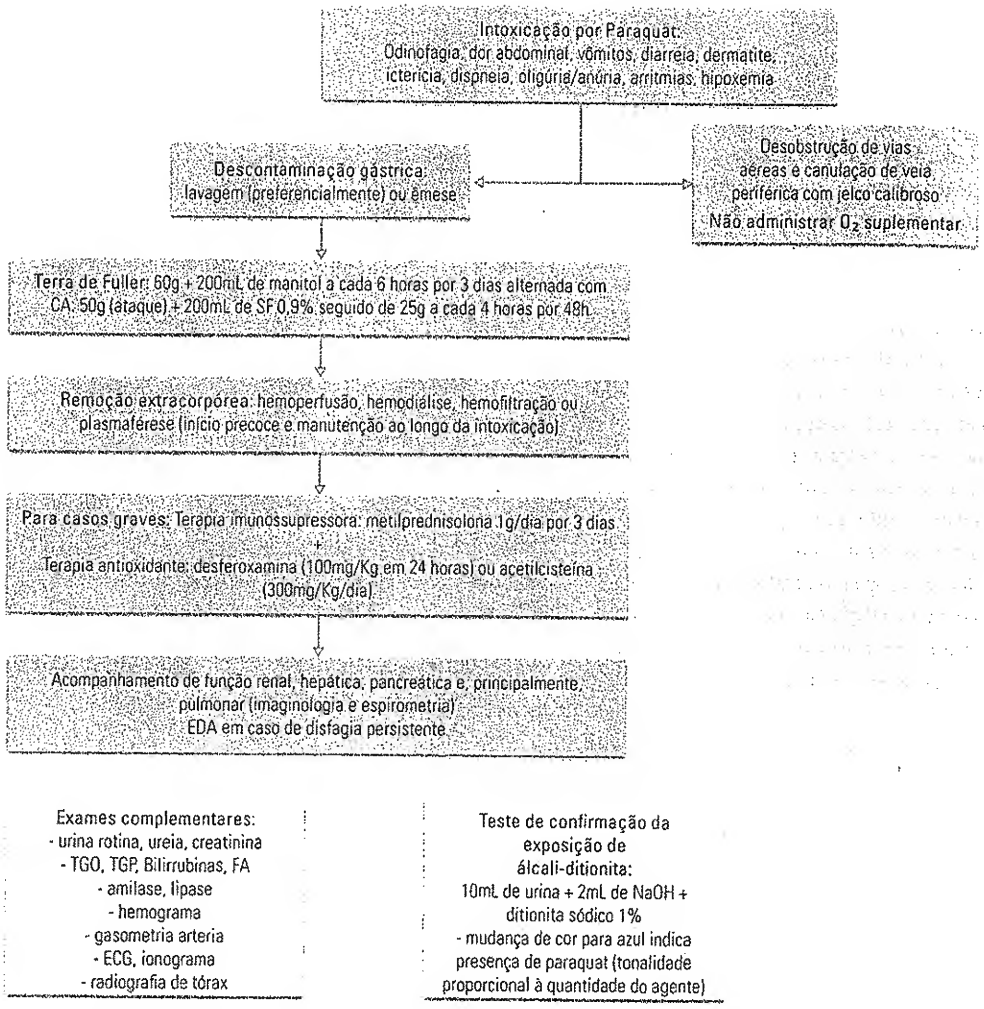


Figura 47.4 Atendimento inicial ao paciente intoxicado por paraquat.

REFERÊNCIAS

1. Addo E, Poon-King T. Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. Lancet. 1986 May 17;1(8490):1117-20.
2. Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. Arch Iran Med. 2008 Jul;11(4):387-91.
3. Baynes RE, Riviere JE. Absorption. In: Krieger R, eds. Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology. New York : Academy Press, 877-892, 2010.
4. Bradberry SM, Prodfoot AT, Vale JA. Herbicides. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose, 4th ed. Philadelphia: Saunders,1195-1211, 2007.
5. Casey PB, Buckley BM, Vale JA. Methemoglobinemia following ingestion of a monolinuron/paraquat herbicide (Gramonol). Journal of toxicology Clinical toxicology. 1994;32(2):185-9.
6. Cassidy N, Herbert JX, Tracey JA. The availability of toxicological analyses for poisoned patients in Ireland. Clin Toxicol (Phila). 2010 May;48(4):373-9.
7. Chen HW, Tseng TK, Ding LW. Intravenous paraquat poisoning. J Chin Med Assoc. 2009 Oct;72(10):547-50.
8. Chen JG, Eldridge DL, Lodeserto FJ, *et al.* Paraquat ingestion: a challenging diagnosis. Pediatrics. 2010 Jun;125(6):e1505-9.

9. Colosio C, Moretto A. Pesticides. In: Heggenhougen HK, Quah SR, eds. International Encyclopedia of Public Health. Amsterdam : Elsevier, 59-66, 2008.

10. Craig SA. Herbicides and Fungicides. In: Viccellio P. Emergency toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 415-23, 1998.

11. Andrade Filho A , Amancio FF. Intoxicações exógenas mais freqüentes. In: Couto RC, eds. Ratton Emergências Médicas e Terapia Intensiva. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 755-786, 2005.

12. Franzen D, Baer F, Heitz W, *et al.* Failure of radiotherapy to resolve fatal lung damage due to paraquat poisoning. Chest. 1991 Oct;100(4):1164-5.

13. Frasca S, Couvreur P, Seiller M, *et al.* Paraquat detoxication with multiple emulsions. Int J Pharm. 2009 Oct 1;380(1-2):142-6.

14. Frenia ML, Schauben JL, Wears RL, *et al.* Multiple-dose activated charcoal compared to urinary alkalinization for the enhancement of phenobarbital elimination. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1996;34(2):169-75.

15. Gawarammana IB, Dawson AH. Peripheral burning sensation: a novel clinical marker of poor prognosis and higher plasma-paraquat concentrations in paraquat poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2010 May;48(4):347-9.

16. Geller RJ. Paraquat and diquat. In: Olson KR. Poisoning and drug overdose, 5th ed. New York: Lange Medical/McGraw Hill Medical, 297-299, 2007.

17. Gil HW, Kim SJ, Yang JO, *et al.* Clinical outcome of hemoperfusion in poisoned patients. Blood Purif. 2010;30(2):84-8.

18. Gil HW, Kim SJ, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Comparison between Kidney and Hemoperfusion for Paraquat Elimination. Korean Medical Science Journal, 24(supply I):S156-S160, 2009.

19. Gil HW, Yang JO, Lee EY, *et al.* The level and clinical significance of pancreatic enzymes in survivors of acute paraquat poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009 Apr;47(4):308-11.

20. Huang NC, Hung YM, Lin SL, *et al.* Further evidence of the usefulness of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system in acute paraquat poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2006;44(2):99-102.

21. Hudson M, Patel SB, Ewen SW, *et al.* Paraquat induced pulmonary fibrosis in three survivors. Thorax. 1991 Mar;46(3):201-4.

22. Im JG, Lee KS, Han MC, *et al.* Paraquat poisoning: findings on chest radiography and CT in 42 patients. AJR Am J Roentgenol. 1991 Oct;157(4):697-701.

23. Koo JR, Yoon JW, Han SJ, *et al.* Rapid analysis of plasma paraquat using sodium dithionite as a predictor of outcome in acute paraquat poisoning. Am J Med Sci. 2009 Nov;338(5):373-7.

24. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, *et al.* Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010(6):CD008084.

25. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, *et al.* Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):368-73.

26. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, *et al.* Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse therapy of cyclophosphamide and steroids. Intensive Care Med. 2011 Jun;37(6):1006-13.

27. Lin JL, Wei MC, Liu YC. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report. Thorax. 1996 Jul;51(7):661-3.

28. Lorenzen JM, Schonenberger E, Hafer C, *et al.* Failed rescue therapy with rapamycin after paraquat intoxication. Clin Toxicol (Phila). 2010 Jan;48(1):84-6.

29. Moon JM, Chun BJ. The efficacy of high doses of vitamin C in patients with paraquat poisoning. Hum Exp Toxicol. 2011 Aug;30(8):844-50.

30. Neves FF, Sousa RB, Pazin-Filho A, Cupo P, Júnior JE, Nogueira-Barbosa MH. Intoxicação grave por paraquat: achados clínicos e radiológicos em um sobrevivente. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 36(4):513-516, 2010.

31. Poppenga RH, Oehme FW. Pesticide Use and Associated Morbidity and Mortality in Veterinary Medicine. In: Krieger R, eds. Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology. New York : Academy Press, 285-301, 2010.

32. Roberts DM, Wilks MF, Roberts MS, *et al.* Changes in the concentrations of creatinine, cystatin C and NGAL in patients with acute paraquat self-poisoning. Toxicol Lett. 2011 Apr 10;202(1):69-74.

33. Roberts DM. Herbicides. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. New York: McGraw Hill Medical,1494-1515, 2011.

34. Sabzghabace AM, Eizadi-Mood N, Montazeri K, *et al.* Fatality in paraquat poisoning. Singapore Med J. 2010 Jun;51(6):496-500.

35. Scharman EJ, Erdman AR, Wax PM, *et al.* Diphenhydramine and dimenhydrinate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2006;44(3):205-23.

36. Schmitt GC, Paniz C, Grotto D *et al.* Aspectos gerais e diagnóstico clinicolaboratorial da intoxicação por paraquat. Jornal brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, 42(4):235-243, 2006.

37. Snodgrass WR. Diagnosis and Treatment of Poisoning Due to Pesticides. In: Krieger R, eds. Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology. New York : Academy Press, 1295-1311, 2010.

38. Soloukides A, Moutzouris DA, Kassimatis T, *et al.* A fatal case of paraquat poisoning following minimal dermal exposure. Ren Fail. 2007;29(3):375-7.

39. Soontornniyomkij V, Bunyaratvej S. Fatal paraquat poisoning: a light microscopic study in eight autopsy cases. J Med Assoc Thai. 1992 Jan;75 Suppl 1:98-105.

40. Suh GJ, Lee CC, Jo IJ, *et al.* Hemoperfusion using dual pulsatile pump in paraquat poisoning. Am J Emerg Med. 2008 Jul;26(6):641-8.

41. Tsai JP, Lee RP, Wang CH . A clinical study of prognosis and glucocorticoid pulse treatment in patients with acute paraquat intoxication. Tzu Chi Medical Journal, 2:156-160, 2009.

42. Yoon SC. Clinical outcome of paraquat poisoning. Korean J Intern Med. 2009 Jun;24(2):93-4.

43. Zhang J, Lv G, Zhao Y. The significance of serum xanthine oxidase and oxidation markers in acute paraquat poisoning in humans. Clin Biochem. 2011 Feb;44(2-3):221-5.

48 Plantas e Cogumelos Venenosos

Solange de Lourdes Silva Magalhães
Délio Campolina
Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso
Adebal de Andrade Filho

PLANTAS TÓXICAS

Desde o início de sua existência o homem dependeu das plantas para sua sobrevivência, seja no seu sustento, ingerindo folhas, frutos e raízes, ou construindo abrigos para se proteger das intempéries e do ataque de animais.

Hoje as plantas também são utilizadas como medicamentos naturais e nas indústrias alimentícia, farmacêutica, cosmética, biocombustíveis, têxtil, inseticidas, tinturaria, nos rituais religiosos, na vida social.

O uso das plantas com fins curativos é, certamente, a mais antiga prática medicinal da humanidade. Evidências remotas estão registradas, por exemplo, em papiros do antigo Egito ou em textos de Hipócrates, no século V a.C., em que ele indicava o uso da casca do salgueiro (*Salix alba*), base química precursora da atual aspirina, como analgésico e antitérmico.

Ao longo do tempo e das experiências, o homem aprendeu que o uso inadequado ou o abuso de algumas plantas poderia causar danos à sua saúde.

Definem-se, então, como plantas tóxicas aquelas que, pela inalação, ingestão ou contato, podem causar efeitos lesivos ou distúrbios no organismo dos homens e dos animais.

Algumas vezes o efeito deletério de uma planta resulta em danos também sociais, como nos casos do fumo, do álcool, das drogas de abuso ou econômicos, quando ocorrem intoxicação e morte de animais em pastagens ou ingerindo rações contaminadas por fungos ou ervas daninhas.

O homem aprendeu também a aplicar os conhecimentos da ação tóxica de algumas plantas para envenenar seus desafetos. Exemplos históricos é a morte do filósofo grego, Sócrates, em 399 a.C., condenado a ingerir cicuta, que contém uma substância paralisante, ou as poções manipuladas por Madame Voisin, Giulia Toffana ou Catarina de Médici, figuras lendárias das cortes europeias na Idade Média, com o intuito de eliminar pretensos inimigos.

Nos dias atuais, a busca por novos medicamentos e cosméticos naturais encontra-se em alta e está de acordo com a filosofia do ecologicamente correto. Crescem também as complicações e os efeitos adversos resultantes do mau uso dessas terapias.

Várias questões estão intimamente ligadas à utilização das plantas com fins medicinais, como: a importação de espécimes de outros continentes, principalmente do oriente; os modismos ditados pela mídia, levados ao extremo, especialmente os relacionados a dietas; falta de acesso a outras terapias; uso diverso da indicação tradicional como as ervas indígenas, por exemplo; interação com fármacos sintéticos; falsa ideia da inocuidade dos fitofármacos; não relacionamento de chás e afins como medicamentos passíveis de efeitos colaterais; falta de validação científica, com estudos apropriados, registro e regulamentação do uso; contaminação por metais pesados, agrotóxicos e fungos; e susceptibilidade individual.

BIODIVERSIDADE

O Brasil tem mais de 55.000 espécies de plantas superiores catalogadas e dezenas de outras são incluídas na lista todos os anos pelos cientistas. É o país com a maior biodiversidade do planeta, espalhada pelos mais diversos *habitats*: a floresta amazônica, a mata atlântica, o pantanal, o cerrado, campos, planícies e restingas.

Enquanto a lista cresce, algumas espécies estão ameaçadas de extinção por atividades humanas diversas como a degradação de áreas para expansão urbana e agropecuária. Há falta de investimentos públicos para fomentar a exploração sustentável e a proteção eficaz dos recursos naturais do patrimônio biológico do país, evitando a biopirataria, ou seja, o registro de produtos típicamente nacionais por empresas estrangeiras, como aconteceu com o cupuaçu em 2000.

EPIDEMIOLOGIA

A ocorrência de intoxicações por plantas representa 1 a 2% dos atendimentos nos Centros de Informações e Assistência Toxicológica (CIATs). O baixo registro de casos se deve provavelmente à benignidade e evolução favorável dos acidentes, além da dificuldade ou inexistência de atenção médica nos locais de alta incidência, que seriam as zonas rurais e as periferias das grandes cidades.

Também ocorre a subnotificação pela falta de interesse ou desconhecimento dos agentes responsáveis pelo atendimento do paciente ou na falha do diagnóstico etiológico. Segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas (SINITOX), o número de notificações urbanas é muito superior às rurais.

Crianças de um a quatro anos representam incidência mais elevada dos casos, geralmente acidentais (ver Figura 48.1). Elas são mais vulneráveis, pela curiosidade típica dessa fase, aliada à imitação de atos dos adultos, como cozinhar. Devido ao aumento da violência urbana e à ausência dos pais que trabalham fora, estão cada vez mais confinadas em suas casas, onde é frequente a presença de plantas em vasos e jardins, de fácil acesso; algumas vezes é a fome que leva a criança a ingerir plantas consideradas tóxicas.

As intoxicações dos adultos relacionam-se a atividades laborativas, erro na identificação de vegetais comestíveis, uso e abuso com fins recreativos, medicamentos caseiros e em tentativas de abortamento.

É relativamente comum encontrar grupos de pacientes relacionados ao mesmo acidente, como membros de uma família ou crianças de uma escola que ingeriram a mesma planta.

A identificação da espécie vegetal é dificultada pela grande variação dos nomes populares entre regiões diferentes, pela falta do exemplar para identificação ou pelo desconhecimento do paciente, de seu acompanhante e/ou dos agentes de saúde envolvidos no atendimento. Até a nomenclatura científica pode ser variável ou conflitante. Na Figura 48.2 pode-se observar os principais grupos vegetais responsáveis pelas intoxicações por plantas.

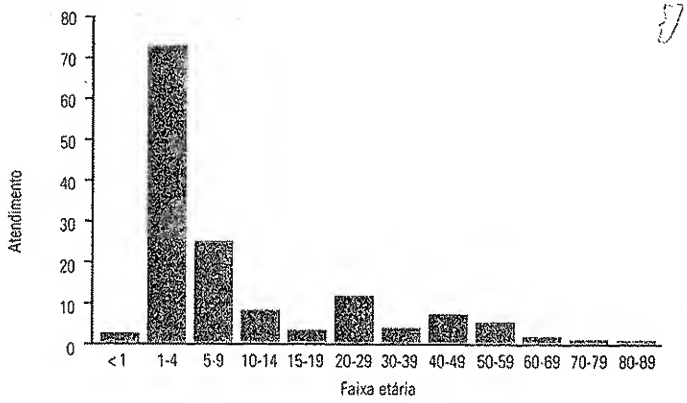


Figura 48.1 Distribuição dos atendimentos de intoxicação por plantas no CIATBH em 2010 de acordo com a idade dos pacientes.

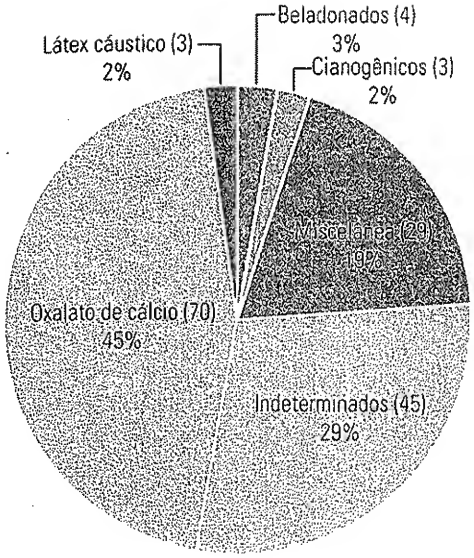


Figura 48.2 Distribuição das intoxicações por plantas nos atendimentos realizados no CIATBH, em 2010 de acordo com os grupos de princípios ativos.

Outro fator relevante é a porção da planta envolvida no acidente, pois os princípios tóxicos concentram-se de forma diferente nas diversas partes das plantas (folha, fruto, semente, raiz, etc.). Como os vegetais possuem diversas substâncias em sua composição, é possível que o agente tóxico tenha mais de um princípio ativo e cause sintomas variados.

A susceptibilidade individual também é responsável por sintomas clínicos diferentes em pessoas expostas ao mesmo produto.

Conhecer pelo menos o grupo toxicológico a que a planta pertence e a fisiopatologia das principais toxinas vegetais auxilia o profissional de saúde na abordagem e tratamento adequado do paciente.

Para facilitar a pesquisa, algumas tabelas serão apresentadas, distribuindo-se as plantas de acordo com as substâncias tóxicas presentes no vegetal e o grupo de sintomas em que o paciente intoxicado se enquadra.

PROCEDIMENTOS GERAIS NA ABORDAGEM INICIAL AO PACIENTE INTOXICADO POR PLANTAS

A prioridade no atendimento é a estabilização do paciente e, como em qualquer caso de intoxicação, deve ser instituída precocemente.

Remover o resto da planta que ainda estiver em contato com seu corpo.

Iniciar, com a maior brevidade possível, os antídotos, se existirem, como no caso da intoxicação cianídrica (mandioca brava).

A descontaminação gástrica, se indicada, deve ser precoce, obedecendo a critérios estabelecidos de acordo com o quadro neurológico do paciente (necessidade de proteção de vias aéreas se estiver com rebaixamento do nível de consciência). O esvaziamento gástrico, na maioria dos casos, será eficiente se executado até duas horas após o acidente. Se não houver contraindicações, a indução emética é o método que possibilita a recuperação de maior quantidade de restos do vegetal ingerido. Em muitos casos de intoxicação por plantas, os vômitos são sintomas iniciais, contribuindo para a descontaminação. Devem, no entanto, ser controlados para evitar distúrbios hidroeletrolíticos graves.

O uso do carvão ativado é benéfico na ingestão de substâncias com risco sistêmico elevado.

Nos casos de plantas com seiva irritante, não é recomendável lavagem gástrica, exceto se o efeito tóxico no organismo for mais importante (exemplo: chapéu-de-napoleão, que também causa intoxicação digitálica).

Se o vegetal tem como princípio ativo o oxalato de cálcio, a lavagem gástrica só é indicada para ingestões maciças (exemplo: folhas batidas em liquidificador). Nas irritações de pele e mucosas, deve-se lavar bem a área atingida com água em abundância, sem usar sabão, ou com soro fisiológico, nas ceratoconjuntivites (instilar sempre os olhos da região nasal para a lateral, evitando, assim, entrada do agente agressivo no outro olho). Avaliar necessidade de medicação tópica na pele e exame oftalmológico antes do uso indiscriminado de colírios.

O desconforto da mucosa do trato digestivo pode ser aliviado com a ingestão de demulcentes (leite frio, cremes, gelatina, sorvete) ou antiácidos líquidos.

Nas alergias deve-se afastar o paciente do agente agressor e tratar os sintomas; nos casos mais graves, o uso de corticoterapia deverá ser avaliado.

A hipertermia pode ocorrer nas intoxicações atropínicas, por vegetais beladonados, como a trombeteira, e não responde bem ao uso de antitérmicos. Deverão ser instituídas medidas físicas para reduzir a temperatura corporal, como banhos frios e compressas geladas.

As convulsões, se ocorrerem, devem ser logo tratadas com benzodiazepínicos.

A agitação psicomotora, alucinações ou demais situações que necessitem de sedação no paciente devem ser cuidadosamente avaliadas, pois algumas plantas têm princípios ativos que, em algum momento, podem potencializar o efeito depressor de drogas que agem no SNC e centros respiratórios.

Os sintomas gerais e inespecíficos devem ser tratados, visando ao conforto e bem-estar do paciente, usando antieméticos, analgésicos, anti-histamínicos, protetores da mucosa gástrica.

O prognóstico é bom, na maioria dos acidentes, com diagnóstico preciso, atendimento rápido e eficaz. São agentes que podem alterar a evolução favorável: a sensibilidade individual, a idade do paciente, o tipo e a dose da toxina, tempo decorrido até o atendimento inicial e a existência de comorbidades. Casos moderados e graves devem ser observados em ambiente hospitalar; se necessário, em unidade de terapia intensiva.

Na relação a seguir, são definidos os termos botânicos utilizados no capítulo. Alguns exemplos de plantas foram citados em cada grupo toxicológico.

GLOSSÁRIO E FOTOS ILUSTRATIVAS DE TIPOS DE FOLHAS, CAULES E RAÍZES CITADAS

- **princípios ativos:** componentes químicos presentes nas plantas que lhes conferem propriedades medicinais ou tóxicas.
- **látex:** seiva ou leite da planta.
- **planta herbácea ou erva:** plantas geralmente rasteiras, de caule macio e maleável.
- **planta perene:** planta com ciclo de vida longo (mais de dois anos), cujas folhas não caem em determinada época do ano.
- **planta trepadeira:** em estruturas modificadas ou se valendo de algum apoio, crescem sobre as estruturas próximas.
- **plantas leguminosas:** as que possuem sementes dentro de vagens.
- **arbusto:** apresentam um caule se ramificando a partir do solo; pequeno porte.
- **árvore:** grande porte; caule lenhoso; ramagem bem acima do solo.

Folhas

- **perenes:** folhas persistentes durante todo o ano;
- **caducas ou decíduas:** folhas que se renovam sempre em determinada estação do ano;
- **diferentes formatos:** (Figuras 48.3 a 48.12);
- **brácteas:** folhas modificadas, em redor das flores, geralmente muito coloridas, para atrair insetos e auxiliar na polinização da planta (exemplo: a parte vermelha da "flor" do antúrio) (Figura 48.13).

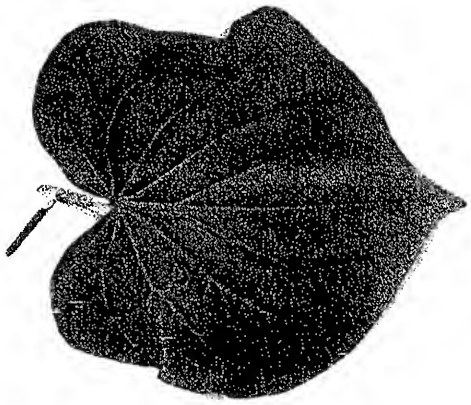


Figura 48.3 Folha cordiforme.

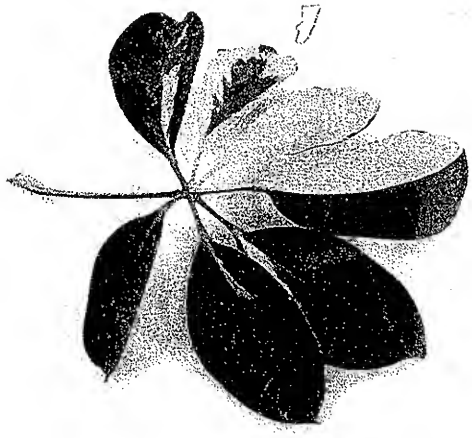


Figura 48.4 Folha digitiforme.

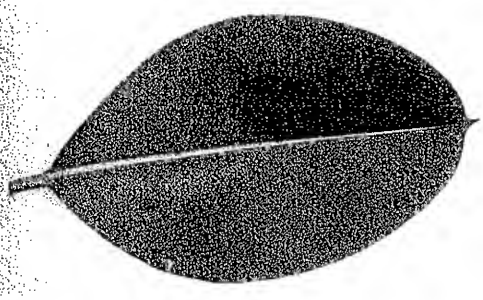


Figura 48.5 Folha elíptica.

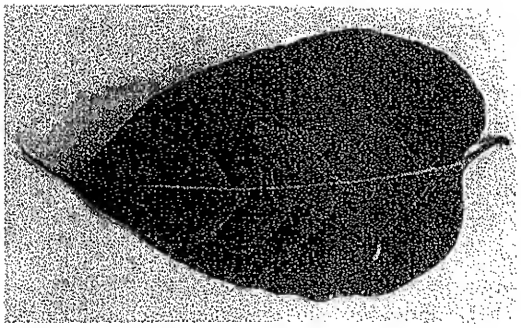


Figura 48.9 Folha ovada.

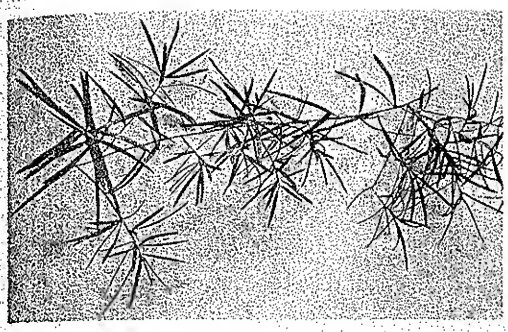


Figura 48.6 Folha filiforme.

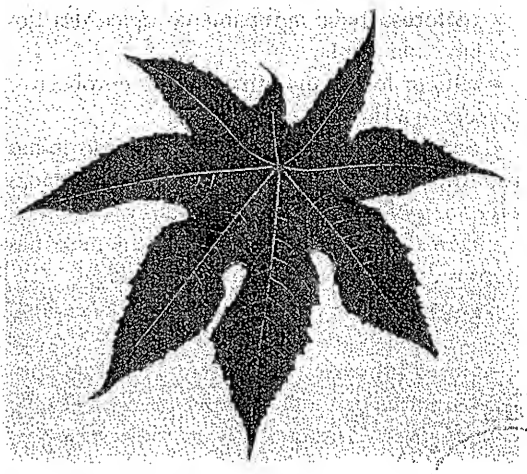


Figura 48.10 Folha palmatiforme.

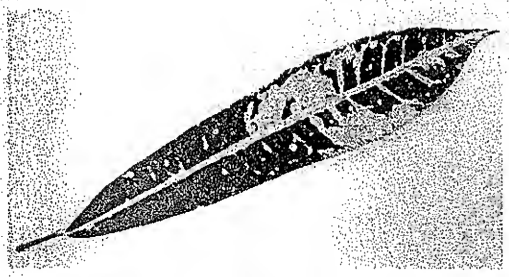


Figura 48.7 Folha lanceolada.

BIBLIOTECA

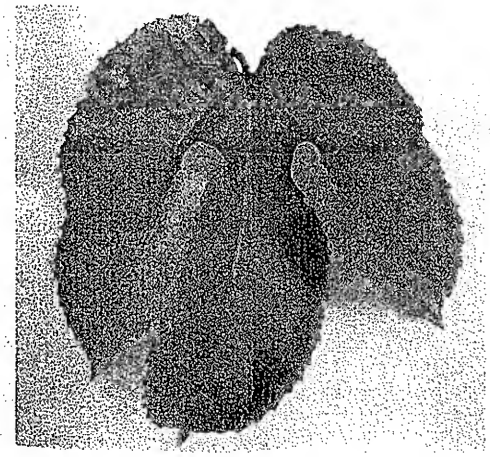


Figura 48.8 Folha lobada.

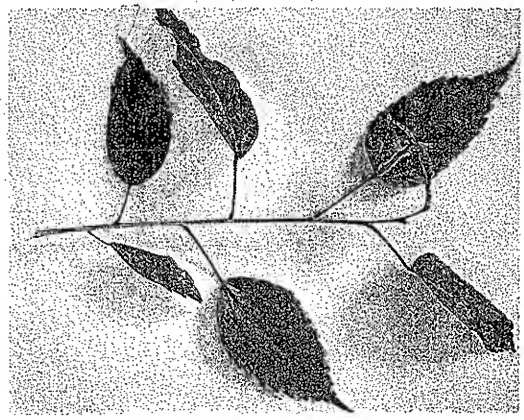


Figura 48.11 Folhas alternadas.

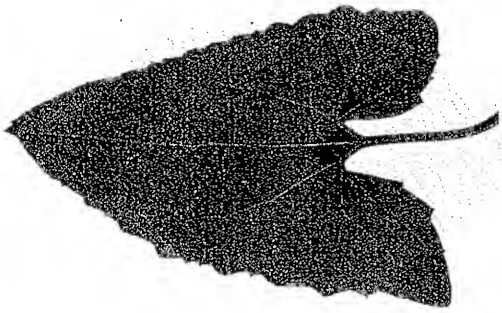


Figura 48.12 Folha sagitiforme.

Flores

- **inflorescência:** agrupamento típico das flores em cada planta.
- **cálice:** folhas modificadas que envolvem e protegem a flor.
- **corola:** conjunto de pétalas, que são folhas modificadas, quase sempre coloridas, septadas ou não, protegendo a parte reprodutiva da planta.
- **flores terminais ou axiais:** formam-se nas pontas dos galhos ou de um eixo principal.
- **campânula:** em forma de sino ou campainha (exemplo: alamanda).
- **flores tubulares:** apresentam corola comprida, em forma de tubo (exemplo: trombeteira).
- **espádice:** (Figura 48.13) microflores agrupadas como em uma espiga, cujo eixo é espesso, sendo protegido por bráctea vistosa (exemplo "miolo" do antúrio).

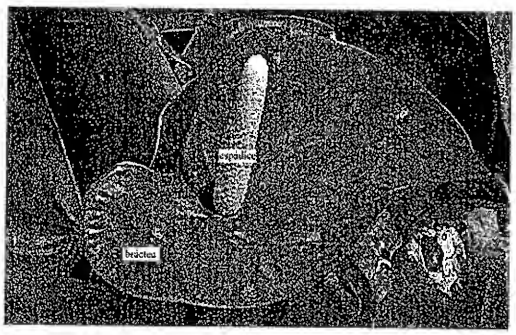


Figura 48.13 Espádice e bráctea.

Frutos

- **seco:** tem pericarpo seco (exemplo: leguminosas, grãos, noz).
- **carnoso:** tem pericarpo suculento (exemplo: manga, mamão).
- **vagem:** fruto comprido, com lojas contíguas, abrigando as sementes (exemplo: ervilha, feijão).

Semente

- **carúncula:** porção carnosa, saliente, na extremidade da semente de algumas *Euphorbiaceas* (exemplo: mamona).
- **hilo:** cicatriz originada pelo ponto de ligação da semente ao pedúnculo do pericarpo.

Caule

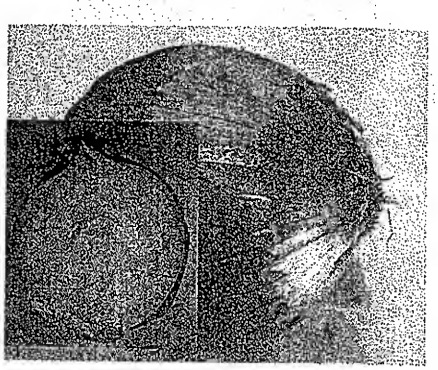


Figura 48.14 Bulbo.

Raiz

Figura 48.15 Raiz tuberosa.

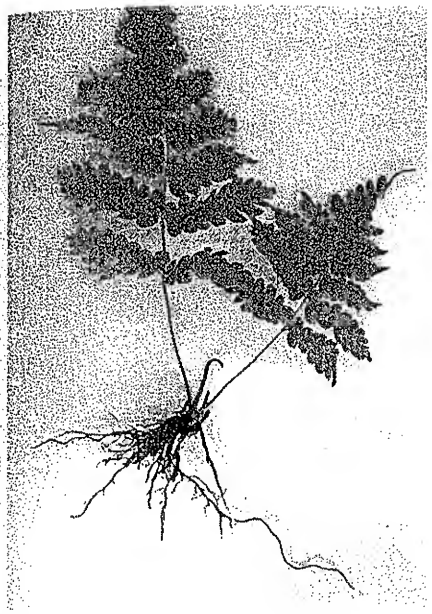


Figura 48.16 Raiz fasciculada.

O Quadro 48.1 visa a facilitar a localização no texto da planta procurada, remetendo ao grupo toxicológico ou síndrome correspondente, no qual estão disponíveis informações gerais, mecanismo de ação de plantas ou cogumelos e procedimentos específicos das intoxicações. São utilizados os nomes populares mais frequentes da região Sudeste.

As plantas e fungos foram divididos de acordo com os efeitos tóxicos causados nos vários sistemas do corpo humano. Algumas plantas apresentam mais de um princípio ativo, sendo citadas em mais de um grupo, ou são conhecidas por vários nomes populares, também registrados. Observe os Quadros 48.2 a 48.11.

Quadro 48.1 Nome popular da planta *versus* princípio ativo ou efeito tóxico

Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico	Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico
Absinto	Alucinógeno	Alamanda-roxa	Síndromes complexas
Abobrinha-do-norte	Síndromes complexas	Alcaçuz-da-América	Distúrbios digestivos (toxoalbumina)
Acá	Seiva irritante	Alecrim-do-campo	Síndromes complexas
Aça	Seiva irritante	Amansa-senhor	Síndromes complexas
Acácia	Alcaloides (atropina) e distúrbios digestivos	Ambrósia	Síndromes complexas (efeitos cardiovasculares)
Açucena	Irritação de mucosas	Amêndoas	Glicosídios cianogênicos (HCN)
Aguadeira	Alcaloides beladonados (atropina)	Amêndoas (sementes)	Glicosídeos cianogênicos (HCN)
Airi	Irritações cutâneas	Amora-do-campo	Síndrome atropínica
Alamanda	Seiva irritante, distúrbios digestivos	Angelim	Distúrbios digestivos e alucinógeno
Alamanda-cheirosa	Síndromes complexas	Aninga	Oxalato de cálcio
Alamanda-de-jacobina	Síndromes complexas	Anona	Síndromes complexas
Alamanda-purpúrea	Glicosídeos cardiotóxicos	Antúrio	Oxalato de cálcio

Continua...

... continuação

Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico	Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico
Aoaimirim	Glicosídeos cardiotóxicos, seiva irritante	Bananeira-d'água	Oxalato de cálcio
Araticum	Oxalato de cálcio	Batata-de-purga	Distúrbios digestivos
Armala	Alucinógeno	Beijo	Síndromes complexas
Arnica	Distúrbios digestivos	Bela-dama	Síndrome atropínica
Aroeira	Alergênico, irritação cutânea e respiratória	Beladona	Alcaloides beladonados (atropina)
Arre-diabo	Seiva irritante, distúrbios digestivos (toxoalbumina)	Bem-casados	Seiva irritante
Arrebenta-boi	Glicosídeos cardiotóxicos, seiva irritante	Bergamota	Alergênico (fotossensibilização)
Arrebenta-cavalo	Glicoalcaloide (solanina)	Birra	Substâncias psicoativas
Arruda-africana	Alucinógeno	Boa-noite	Síndromes complexas
Artemígio	Distúrbios respiratórios (alergia)	Bolsa-de-pastor	Glicosídios cardiotóxicos e seiva irritante
Artemísia	Distúrbios respiratórios (alergia)	Borracheira	Síndromes complexas
Árvore-de-borracha	Síndromes complexas	Borragem-do-campo	Hepatotoxidade
Árvore-lápis	Seiva irritante	Brejaúva	Irritação cutânea
Árvore-santa	Distúrbios digestivos e depressão do SNC	Bucha	Distúrbios digestivos (saponina)
Assacu	Seiva irritante, distúrbios digestivos (toxoalbumina)	Buchinha-paulista	Síndromes complexas
Aveiós	Seiva irritante	Buxo	Distúrbios digestivos
Azaleia	Glicosídios cardiotóxicos	Buzina	Alcaloides beladonados (atropina)
Azeda-brava	Síndromes complexas	Caá-juçara	Hepatotoxicidade e síndromes complexas
Azeda-do-brejo	Síndromes complexas	Caapi	Síndromes complexas
Azedinha	Síndromes complexas	Cabaceiro-amargoso	Distúrbios digestivos
Bambu	Glicosídios cianogênicos (HCN)	Cabacinha	Síndromes complexas
Bambu (broto imaturo)	Glicosídeos cianogênicos (HCN)	Café-bravo	Síndromes complexas
Banana-de-macaco	Oxalato de cálcio	Caiapó	Distúrbios digestivos

Continua...

... continuação

Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico	Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico
Caju	Irritação de mucosa, alergênico, distúrbios digestivos	Gerbera	Glicosídeos cardiotóxicos, seiva irritante
Cajuçara	Hepatotoxicidade e síndromes complexas	Cereja	Glicosídio cianogênico (HCN)
Caladio	Oxalato de cálcio	Cereja-de-Natal	Síndrome atropínica
Camará	Síndromes complexas	Cerejas (sementes)	Glicosídeos cianogênicos (HCN)
Camará-bravo	Glicosídios cardiotóxicos, seiva irritante	Chapéu-de-Napoleão	Glicosídios cardiotóxicos e seiva irritante
Camomila	Síndromes complexas	Charão	Alergênico
Canhamo	Alucinógeno	Charuto-do-rei	Síndromes complexas
Cansanção	Distúrbios digestivos (toxoalbumina) e seiva irritante	Cheflera	Oxalato de cálcio
Canudo	Síndrome atropínica	Chirimola	Síndromes complexas
Canudo-de-pito	Distúrbios digestivos, nefrotoxidade	Chocalho	Hepatotoxicidade e síndromes complexas
Capim-gordura	Distúrbios respiratórios (polinose)	Chorão	Distúrbios digestivos
Capoeira-branca	Distúrbios digestivos (solanina)	Cica	Síndromes complexas
Cara-de-cavalo	Oxalato de cálcio	Cicuta	Síndromes complexas
Carambola	Síndromes complexas	Cidra	Alergênico (fotossensibilização)
Cardo-morto	Hepatotoxicidade e síndromes complexas	Cinamomo	Distúrbios digestivos e depressão do SNC
Cardo-santo	Alucinógeno	Cipó-barba-branca	Irritação mucosas, alergênico
Carjota	Oxalato de cálcio	Cipó-cumuná	Seiva irritante
Carpineira	Distúrbios respiratórios (alergia)	Cipó-cruz	Seiva irritante
Carrapateira	Distúrbios digestivos (toxoalbumina)	Cipó-imbé	Oxalato de cálcio
Caruru-bravo	Distúrbios digestivos	Cipó-do-reino	Seiva irritante
Caruru-de-sapo	Síndromes complexas	Coca	Alucinógeno
Carvalho	Distúrbios respiratórios (alergia)	Cocaína	Substâncias psicoativas
Cauda-de-raposa	Distúrbios digestivos	Coco	Oxalato de cálcio
Cavalinha	Distúrbios digestivos	Coerana	Alucinógeno e distúrbios
Caviúna	Alergênico, irritação cutânea	Cogumelos	Síndromes complexas (Ver pág 582)
Cebola-brava	Distúrbios digestivos e glicosídios cardiotóxicos	Comandaíba	Síndromes complexas
Cebola-cecém	Distúrbios digestivos e glicosídios cardiotóxicos	Comigo-ninguém-pode	Oxalato de cálcio
Cega-olho	Glicosídios cardiotóxicos e seiva irritante	Confrei	Hepatotoxicidade e síndromes complexas

Continua...

... continuação

Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico	Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico
Consolda	Hepatotoxicidade e síndromes complexas	Erva-da-inveja	Síndromes complexas
Contas-de-ouro	Distúrbios digestivos (solanina)	Erva-de-alho	Síndromes complexas
Copo-de-leite	Oxalato de cálcio	Erva-de-bicho	Alcaloides beladonados
Coração-de-negro	Glicosídios cianogênicos (HCN)	Erva-dedal	Glicosídeos cardiotóxicos; seiva irritante
Coroa-de-Cristo	Seiva irritante	Erva-envenenada	Síndrome atropínica
Costela-de-Adão	Oxalato de cálcio	Erva-de-rato	Síndromes complexas, hipoglicemia
Coto-coto	Síndromes complexas	Erva-de-Santa Luzia	Seiva irritante
Couve-selvagem	Síndromes complexas	Erva-de-Santa Maria	Síndromes complexas
Cravo	Distúrbios digestivos	Erva-de-São Cristóvão	Irritação de pele e mucosas; nefrotóxico
Cravo-do-campo	Alcaloides atropínicos	Erva-de-São-João	Síndromes complexas
Cravo-da-roça	Distúrbios respiratórios (alergia)	Erva-do-demônio	Síndrome atropínica
Crisântemo	Alergênico	Erva-do-diabo	Alcaloide de efeito atropínico
Crista-de-galo	Síndromes complexas	Erva-dos-piolhos	Irritação de pele e mucosas; nefrotóxico
Crotalária	Distúrbios digestivos e alucinógeno	Erva-moura	Alcaloides beladonados, glicoalcaloides (solaninas)
Curare	Síndromes complexas	Erva-pipi	Síndromes complexas
Dama-da-noite	Distúrbios digestivos e alucinógenos	Erva-de-gato	Seiva irritante
Daturas	Alcaloides beladonados	Ervilha-de-cheiro	Síndromes complexas (latirismo)
Dedal-de-dama	Síndromes complexas	Ervilha-doce	Síndromes complexas
Dedaleira	Glicosídios cardiotóxicos	Espada-de-São Jorge	Distúrbios digestivos
Diabinho-maluco	Seiva irritante	Esparto	Síndromes complexas
Digital	Glicosídios cardiotóxicos	Espirradeira	Glicosídios cardiotóxicos
Doce-amarga	Alcaloides beladonados	Espora	Alcaloides atropínicos
Dois-amores	Seiva irritante	Esporinha	Síndrome atropínica e síndromes complexas
Dois-irmãos	Seiva irritante	Esporinha-de-jardim	Alcaloides atropínicos
Dormideira	Substâncias psicoativas	Estramônio	Alcaloide beladonado (atropina)
Dragão-fedorento	Oxalato de cálcio	Eucalipto	Irritação de pele e mucosas, depressão do SNC
Embira	Distúrbios digestivos (resina) e alucinógenos	Falsa-seringueira	Síndromes complexas

Continua...

... continuação

Nome popular	Princípio ativo ou alérgeno/tóxico	Nome popular	Princípio ativo ou alérgeno/tóxico
Falsa-seringueira	Síndromes complexas	Fruta-de-lobo	Glicoalcaloides (solaninas)
Fava-feijão	Distúrbios digestivos e hematológicos (hemólise, metemoglobinemia)	Fumo	Síndromes complexas
Fava-de-café	Irritação de pele e mucosas, alergênico	Fumo-bravo	Síndromes complexas
Faveleira	Irritação de pele, alergênico	Funcho-selvagem	Síndromes complexas
Favinha-brava	Distúrbios digestivos	Fungos	Síndromes complexas (ver p. 582)
Fedegoso-grande	Distúrbios digestivos, nefrotoxicidade	Gamba	Síndromes complexas
Feijão-de-árvore	Síndromes complexas	Giesta	Síndromes complexas
Feijão-lima	Glicosídios cianogênicos (HCN)	Ginkgo-biloba	Síndromes complexas
Feijão-trepador	Glicosídios cianogênicos (HCN)	Glicínia	Distúrbios digestivos
Feto	Distúrbios digestivos	Grãos-de-rosário	Distúrbios digestivos (toxoalbumina)
Ficus	Síndromes complexas	Granadillo	Substâncias psicoativas
Figo	Alergênico (fotossensibilização)	Gravatá-açu	Seiva irritante
Figueira-branca	Síndromes complexas	Graveto-de-cão	Seiva irritante
Figueira-brava	Alcaloide beladonado (atropina)	Graviola	Síndromes complexas
Figueira-do-diabo	Seiva irritante	Guaimbê	Oxalato de cálcio
Figueira-do-inferno	Alcaloide beladonado	Guanábana	Síndromes complexas
Figueira-louca	Síndrome atropínica	Guanandi	Seiva irritante
Filodendro	Oxalato de cálcio	Guiné	Síndromes complexas
Flor-da-paixão	Alucinógeno	Haxixe	Alucinógeno
Flor-das-almas	Irritação cutânea	Hera	Distúrbios digestivos (saponinas)
Flor-de-coral	Distúrbios digestivos (toxoalbumina)	Homem nu	Seiva irritante
Flor-de-finados	Hepatotoxicidade e síndromes complexas	Hortênsia	Glicosídeos cianogênicos (HCN)
Flor-de-quatro-horas	Distúrbios digestivos	Imbira	Distúrbios digestivos (resinas) e alucinógeno
Flor-de-Natal	Seiva irritante	Indiassu	Distúrbios digestivos
Flor-de-São-José	Glicosídeos cardiotóxicos, seiva irritante	Inhame-bravo	Oxalato de cálcio
Flor-do-paraíso	Distúrbios digestivos	Ipadu	Alucinógeno
Fruta-de-cachorro	Seiva irritante	Ipê	Irritação cutânea, alergênica

Continua...

... continuação

Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico
Ipeca	Síndromes complexas
Ipecacuanha	Síndromes complexas
Jaborandi	Síndromes complexas
Jacaranda-ferro	Irritação cutânea
Jacaranda-rosa	Alergênico (fotossensibilização)
Jacaré-iba	Seiva irritante
Jacareúba	Seiva irritante
Jacinto	Distúrbios digestivos
Jalapa	Distúrbios digestivos
Jasmim	Distúrbios digestivos
Jasmim-de-cachorro	Distúrbios digestivos e depressão do SNC
Jasmim-verde	Distúrbios digestivos, alucinógeno
Jequiriti	Distúrbios digestivos (toxoalbumina)
Jibóia-dourada	Oxalato de cálcio
Joá	Distúrbios digestivos (solanina)
Joá-bravo	Distúrbios digestivos (solanina)
Joio	Distúrbios digestivos, alterações neurológicas
Jorro-jorro	Glicosídios cardiotóxicos e seiva irritante
Juá	Glicoalcaloides (solaninas)
Jurema	Alucinógeno
Jururubeba-do-Pará	Glicoalcaloides (solaninas)
Kawa-kawa	Substâncias psicoativas
Lanata-espinhosa	Síndromes complexas
Landi	Seiva irritante
Laranja	Alergênico (fotossensibilização)
Laranjinha-de-jardim	Síndrome atropínica
Leiteira	Seiva irritante
Leiteira-de-espinho	Seiva irritante
Lentisco	Irritação cutânea

Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico
Lima	Alergênico (fotossensibilização)
Lima-de-bico	Irritação cutânea (fotossensibilização)
Limão	Irritação cutânea (fotossensibilização)
Língua-de-vaca	Hepatotoxicidade e síndromes complexas
Lírio	Síndrome atropínica
Lírio-da-paz	Oxalato de cálcio
Lírio-do-vale	Cardiotoxicidade
Lobeira	Glicoalcaloides (solaninas)
Lombrigueira	Síndromes complexas
Losna	Glicosídios cardiotóxicos
Losna-brava	Distúrbios respiratórios (alergia)
Loureiro-rosa	Glicosídios cardiotóxicos
Luva-de-Nossa Senhora	Glicosídios cardiotóxicos
Maçã-do-diabo	Glicoalcaloides (solaninas)
Maçaranduba	Síndromes complexas
Maçã (sementes)	Glicosídeos cianogênicos (HCN)
Maconha	Alucinógeno
Maleiteira	Seiva irritante
Mama-cadela	Irritação cutânea (fotossensibilização)
Mamona	Distúrbios digestivos (toxoalbuminas), alergênico
Mandacaru-de-leite	Seiva irritante
Mandioca-brava	Glicosídios cianogênicos (HCN)
Mandrake	Síndromes complexas
Mandrágora	Alucinógeno
Manga	Irritação cutânea (fotossensibilização)
Manipeba	Glicosídios cianogênicos (HCN)
Manto-de-Cristo	Alcaloides beladonados (atropina)
Maracujá	Substâncias psicoativas
Maravilha	Alucinógeno

Continua...

...continuação

Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico	Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico
Maria-mole	Hepatotoxicidade e síndromes complexas	Papagaio	Seiva irritante
Maria-pretinha	Glicoalcaloides (solaninas)	Papoula	Alucinógeno
Maria-sem-vergonha	Síndromes complexas	Pau-de-morcego	Distúrbios digestivos e alucinógeno
Marijuana	Alucinógeno	Pau-leite	Seiva irritante
Mata-ratos	Seiva irritante	Pau-lepra	Seiva irritante
Melancia-de-praia	Distúrbios digestivos (solanina)	Pau-ferro	Irritação cutânea, alterações cardiovasculares
Mentrasto	Síndromes complexas	Peito-de-moça	Glicoalcaloides (solanina)
Mil-homens	Seiva irritante, distúrbios digestivos	Peloteira	Alcaloides beladonados (atropina)
Murungu	Síndromes complexas	Peroba	Irritação cutânea, alergênico
Narciso	Oxalato de cálcio	Pervinca	Síndromes complexas
Nogueira	Síndromes complexas	Pessegueiro-bravo	Glicosídio cianogênico (HCN)
Nogueira-do-Iguape	Síndromes complexas	Petúnia	Síndromes complexas
Noz-de-cabra	Glicosídeos cardiotóxicos, seiva irritante	Pião-roxo	Distúrbios digestivos (toxoalbumina), seiva irritante
Noz-moscada	Alucinógeno	Picão	Seiva irritante
Oficial-de-sala	Glicosídios cardiotóxicos, seiva irritante	Pimenta de galinha	Glicoalcaloides (solanina), distúrbios digestivos, alcaloide beladonado
Oleandro	Glicosídeos cardiotóxicos seiva irritante	Pimenta mala-gueta	Distúrbios digestivos
Olho-de-pomba	Glicosídios cardiotóxicos	Pimenteira-do-Peru	Alergênico, irritação cutânea e respiratória
Olho-de-cabra	Distúrbios digestivos (toxoalbumina)	Pingo-de-ouro	Distúrbios digestivos (solanina)
Orelha-de-burro	Hepatotoxicidade e síndromes complexas	Pinhão-bravo	Distúrbios digestivos (toxoalbumina), seiva irritante
Orelha-de-elefante	Oxalato de cálcio	Pinhão-de-purga	Distúrbios digestivos (toxoalbumina), seiva irritante
Orelia	Síndromes complexas	Pinhão-paraguaio	Distúrbios digestivos (toxoalbumina), seiva irritante
Paina-de-sapo	Glicosídios cardiotóxicos e seiva irritante	Pinhão-roxo	Distúrbios digestivos (toxoalbumina), seiva irritante
Palma-de-Cristo	Distúrbios digestivos (toxoalbumina)	Piretro	Distúrbios repiratórios
Palmeira rabo-de-peixe	Oxalato de cálcio	Pita	Seiva irritante
Palmeira-toddy	Oxalato de cálcio	Piteira	Seiva irritante

Continua...

... continuação

Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico	Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico
Plantas com glicosinatos	Toxinas naturais	Sapatinho-de-judeu	Seiva irritante
Plantas com lecitinas	Toxinas naturais	Senécio	Alcaloides de efeito atropínico
Plantas com nitrato	Toxinas naturais	Skunk	Substâncias psicoativas
Plantas com oxalato	Toxinas naturais	Tabaco	Síndromes complexas
Plantas com saponinas	Toxinas naturais	Taiá	Oxalato de cálcio
Plantas com solaninas	Toxinas naturais	Taióba	Oxalato de cálcio
Poinsética	Seiva irritante	Taja	Oxalato de cálcio
Primula	Seiva irritante	Tangará-açu	Síndromes complexas
Purgante-de-cavalo	Distúrbios digestivos (solanina)	Tangerina	Alergênico (fotossensibilização)
Quatro-patacas amarela	Síndromes complexas	Tasneirinha	Síndromes complexas
Quenopódio	Síndromes complexas	Tetê	Síndromes complexas
Rabo-de-arara	Seiva irritante	Timbó	Distúrbios digestivos (saponinas), hemólise
Rabo-de-papagaio	Seiva irritante	Tingui	Distúrbios digestivos
Raiz-de-teú	Seiva irritante	Tinhorão	Oxalato de cálcio
Rosáceas	Glicosídios cianogênicos (HCN)	Toé	Alcaloides beladonados (atropina)
Rosa-do-campo	Síndromes complexas	Tomatinho	Alcaloides beladonados (atropina), alterações cardiovasculares
Roxinha	Seiva irritante	Três-sálias	Alcaloides beladonados (atropina)
Ruibarbo	Toxinas naturais (oxalatos)	Trifólio	Síndromes complexas e tetania
Sabugo	Glicosídeos cianogênicos e alergia	Trombeta-de-anjo	Alcaloides beladonados (atropina)
Sabugueiro	Glicosídios cianogênicos (HCN)	Trombeteira	Alcaloides beladonados (atropina)
Sacaca	Hepatotoxicidade e síndromes complexas	Trombeteira-roxa	Alcaloides beladonados (atropina)
Saia-branca	Alcaloides beladonados (atropina)	Tua-tua	Distúrbios digestivos (toxoalbumina), seiva irritante
Saia-roxa	Alcaloides beladonados (atropina)	Tulipa	Irritação cutânea, alergênico
Samambaia	Distúrbios digestivos	Tungue	Síndromes complexas e distúrbios digestivos
Sambambaia	Síndromes complexas	Urtiga	Irritação cutânea, alergênico
Santa-Maria	Síndromes complexas	Ussuacu	Seiva irritante

Continua...

... continuação

Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico	Nome popular	Princípio ativo ou efeito tóxico
Uva de cão	Distúrbios digestivos	Xique-xique	Síndromes complexas, tetania
Velame-miúdo	Síndromes complexas, hipoglicemia	Yombina	Síndromes complexas
Vinca	Síndromes complexas	Zabumba	Alcalóides beladonados (atropina)

Quadro 48.2 Plantas que causam distúrbios gastrintestinais

Abobrinha do norte	Castanha-purgativa	Espada-de-São Jorge	Jasmim-de-cachorro
Acácia	Cauda-de-raposa	Esparto	Jequiriti
Açucena	Cavalinha	Espirradeira	Joá
Alamanda	Cebola brava	Eucalipto	Joá bravo
Alcaçuz da América	Cebola-cecem	Fava-de-café	Joio
Angelim	Chapéu-de-Napoleão	Fava-feijão	Juá
Anturio	Charuto do rei	Favinha brava	Leiteira
Arnica	Chorão	Fedegoso-grande	Lombeira
Arrebenta-cavalo	Cicuta	Feijão-de-árvore	Lombrigueira
Arre-diabo	Cinamomo	Feijão-trepador	Maçã do diabo
Árvore-santa	Coerana	Feto	Maconha
Assacu	Cogumelos	Flor-de-coral	Mamona
Azeda-brava	Comandaiba	Flor-de-quatro-horas	Mandioca-brava
Azeda do brejo	Comigo-ninguém-pode	Flor-do-paraíso	Maravilha
Azedinha	Contas de ouro	Fruta-de-lobo	Marja-pretinha
Batata-de-purga	Cotó-cotó	Fumo	Melancia de praia
Bucha	Couve do mato	Giesta	Mentrasto
Buchinha paulista	Couve selvagem	Ginkgo biloba	Mil-homens
Cabaceiro-amargoso	Cravo	Glicínia	Mucunan
Café bravo	Crotalária	Grãos-de-rosário	Nogueira do Iguape
Caiapó	Dama-da-noite	Gravatá-açu	Oficial-de-sala
Caju	Dedal de dama	Hera	Olho-de-pomba
Camara	Doce-amarga	Imbira	Pau-de-morcego
Cambará	Embira	Indiassu	Paina-de-sapo
Cansadão	Erva-de-São Cristovão	Ipeca	Peito-de-moça
Canudo-de-pito	Erva-moura	Jacinto	Pimenta de galinha
Carambola	Erva rato	Jalapa	Pimenta malagueta
Cururu-bravo	Erva Santa Maria	Jasmim	Pingo de ouro

Continua...

... continuação

Pinhão bravo	Quatro patacas amarela	Tabaco	Tua-tua
Pinhão de purga	Quenopódio erva de bicho	Tangará açu	Tungue
Pinhão paraguaio	Raiz de teu	Timbó	Uva-de-cão
Pinhão roxo	Rosa do campo	Tingui	Velame miúdo
Pita	Ruibarbo	Trevo azedo	Xique-xique
Piteira	Samambaia	Trifólio	
Purgante de cavalo	*Star fruit*		

Quadro 48.3 Plantas que causam hepatotoxicidade (de degenaração à carcinogênese)

Borragem-do-campo	Cogumelos	Erva de Santa Maria	Miúra-sacaca
Caa-juçara	Confrei	Flor das almas	Orelha de burro
Cajuçara	Consolda	Flor de finados	Sacaca
Camará	Consolida	Língua de vaca	Tasneirinha
Cardo morto	Cravo do campo	Maria-mole	Xique-xique
Chocalho	Crotalária	Micotoxinas (cogumelos)	

Quadro 48.4 Plantas que causam nefrotoxicidade (ação direta)

Azeda-brava	Erva-de-São Cristóvão	Ruibarbo
Azedinha	Erva-dos-piolhos	Taioba
Canudo-de-pito	Fedegoso-grande	Trevo azedo
Carambola	Mamona	Trifólio
Cicuta	Micotoxinas	Velame-miúdo
Cogumelos	Mil-homens	Xique-xique
Erva de Santa Maria		

Quadro 48.5 Plantas que desencadeiam processos alérgicos

Absinto	Carpineira	Faveleira	Pau-lepra
Acá	Carvalho	Ficus	Peroba
Algodão	Charão	Ipê	Piretro
Aroeiras	Cipó-barba-branca	Ipeca	Sabugo
Artemísia	Cravo da roça	Jacaranda	Taboa
Artimígia	Crisântemo	Lentisco	Tulipa
Caju	Eucalipto	Losna	Urtiga
Capim-gordura	Fava-de-café	Mamona	

Quadro 48.6 Plantas que desencadeiam cardiotoxicidade

Ambrósia	Cega-olhos	Erva-de-Santa Maria	Micotoxinas
Alamanda roxa	Chapéu-de-Napoleão	Espirradeira	Nogueira do iguape
Azaleia	Coca	Esporinha de jardim	Oficial-de-sala
Beijo	Cogumelos	Fumo	Oleander
Boa noite	Coro-côro	Jaborandi	Olho-de-pomba
Bolsa-de-pastor	Dedaleira	Jorro-jorro	Paina-de-sapo
Café-bravo	Digital	Lírio-do-vale	Peloteira
Camará-bravo	Erva da inveja	Loureiro-rosa	Pervinca
Cebola-brava	Erva-de-rato	Luva-de-Nossa Senhora	Tomatinho
Cebola-cecem	Erva de São João	Maria-sem-vergonha	Vinca

Quadro 48.7 Plantas cianogênicas

Aipim	Cerbera	Flor de São José	Pessegueiro-bravo
Alamanda purpúrea	Cerejas	Hortênsia	Rosáceas
Alecrim do campo	Coração-de-negro	Mandioca amarga	Sabugueiro
Amêndoas	Erva dedal	Mandioca-brava	Sementes de amêndoas
Aoaimirim	Espirradeira	Manipeba	Sementes de cerejas
Arrebenta boi	Feijão-lima	Noz de cabra	Sementes de maçã
Bambu	Feijão-trepador	Oleandro	Sorgo
Broto de bambu			

Quadro 48.8 Plantas que desencadeiam distúrbios metabólicos

Hipocalcemia (tetania)		Hipoglicemia	
Azeda-brava	Trevo azedo	Café-bravo	Erva pipi
Azedinha	Trifólio	Crotalária	Guiné
Ruibarbo	Xique-xique	Erva de alho	Tetê
		Erva-de-rato	Velame-miúdo

Quadro 48.9 Plantas irritantes de pele e mucosas

Aça	Cega-olho	Erva-de-São Cristóvão	Jasmim de cachorro	Pau pelado
Açucenas	Chapeu-de-Napoleão	Erva de São João	Jiboia dourada	Picão
Airi	Charão	Esporinha-de-jardim	Laranja	Pinha-de-purga
Alamanda	Chéflera	Espirradeira	Leiteira	Pinhão-paraguaio
Alecrim do campo	Cica	Eucalipto	Leiteira de espinho	Pita
Aninga	Cidra	Fava-de-café	Lima	Piteira
Antúrio	Cipó-barba-branca	Faveleira	Limão	Prímula
Araticum	Cipó-cruz	Ficus	Lírio da paz	Poinsética
Arre-diabo	Cipó-cumuná	Figo	Maçã-do-diabo	Rabo-de-arara
Árvore lápis	Cipó-imbé	Figueira do diabo	Maleiteira	Rabo de papagaio
Assacu	Cipó-do-reino	Filodendro	Mamona	Raiz-de-téu
Avelós	Coco	Flor-das-almas	Mandacaru-de-leite	Roxinha
Banana-de-macaco	Comigo-ninguém-pode	Flor de Natal	Maria-mole	Ruibarbo
Bananeira-d'água	Copo-de-leite	Fruta-de-cachorro	Mucunan	Sapatinho-de-judeu
Bergamota	Coroa-de-Cristo	Gravatá-açu	Narciso	*Spatifilus*
Brejauva	Costela-de-Adão	Graveto de cão	Nogueira do iguape	Taia
Caju	Curupi	Guaimbé	Oficial-de-sala	Taioba
Caládio	Dedo do diabo	Homem nu	Orelha-de-elefante	Tajá
Camará	Diabinho maluco	Imbé	Paina-de-sapo	Tangerina
Cansação	Dois-amores	Inhame-bravo	Palmeira rabo de peixe	Tinhorão
Cara de cavalo	Dragão-fedorento	Ipeca	Palmeira *toddy*	Urtiga
Cariota	Erva-de-gato	Jacaré-iba	Papagaio	Ussuacu
Caviúna	Erva-de-Santa-Luzia	Jacareúba	Pau-lepra	

Quadro 48.10 Plantas que determinam distúrbios hematológicos

Coração-de-negro	Fava-feijão	Camomila	Fava-feijão
Jequiriti	Hera	Ginkgo biloba	Plantas com nitratos
Mamona	Timbó	Samambaia	
Pessegueiro-bravo			
Pinhão-paraguaio			
Pinhão-roxo			

Quadro 48.11 Plantas que levam ao acometimento do sistema nervoso

Alucinogenos	Absinto	Cocaína	Figueira louca	Maria preta
	Aguadeira	Caeraná	Flor-da-paixão	Marijuana
	Amora do campo	Cogumelos	Gamba	Mulungu
	Angelim	Comandaíba	Granadillo	Noz-moscada
	Arruda-africana	Dama-da-noite	Guiné	Papoula
	Bela dama	Dormideira	Haxixe	Saia-branca
	Beladona	Erva de alho	Imbira	Saia-roxa
	Buzina	Erva de galinha	Joio	Samambaia
	Caapi	Erva do demônio	Jurema	Skunk
	Canhamo	Erva envenenada	Kawa kawa	Tete
	Canudo	Erva pipi	Laranjinha de jardim	Três-saias
	Carambola	Esporinha	Lírio	Trombeta de anjo
	Cardo-santo	Estramônio	Losna	Trombeteira
	Cicuta	Feijão-de-árvore	Maconha	Yonibiria
	Coca	Figueira-do-inferno	Maracujá	
Convulsivantes	Café-bravo	Comandaíba	Joio	Quenopódio
	Carambola	Doce-amarga	Mandioca-brava	Saia-branca
	Cicuta	Erva-de-rato	Oficial-de-sala	Saia-roxa
	Coca	Erva-de-Santa Maria	Paina-de-sapo	Trombeteira
	Cogumelos	Esporinha-de-jardim		
Depressores do SNC	Camará	Espirradeira	Joio	Saia-branca
	Cinamomo	Eucalipto	Maconha	Saia-roxa
	Coca	Figueira-do-inferno	Mulungu	Samambaia
	Cogumelos	Guiné	Oficial-de-sala	Três-saias
	Comandaíba	Ipeca	Paina-do-sapo	Trombeteira
	Erva-de-Santa Maria	Jasmim-de-cachorro	Quenopódio	
Paralisias	Charuto-do-rei	Comandaíba	Esporinha-de-jardim	Mulungu
	Cicuta	Couve-selvagem	Fumo	Nogueira-do-iguape
	Coca	Curare	Giesta	Tabaco
	Cogumelos	Ervilha-de-cheiro	Guiné	Timbó
Sinais atrofiados	Cogumelos	Daturas	Erva-moura	Estramônio
	Comandaíba	Doce-amarga	Espirradeira	Figueira-brava
	Cravo-do-campo	Erva-de-bicho	Espora	Figueira-do-inferno
	Dama-da-noite	Erva-do-diabo	Esporinha-de-jardim	Jasmim

Continua..

... continuação

Sinais atropínicos	Lírio	Saia-branca	Toé	Trombeta-de-anjo
	Maria-pretinha	Saia-roxa	Toerana	Trombeteira
	Peloteira	Senécio	Três saias	Zabumba
	Pimenta de galinha	Sue		
Sinais colinérgicos	Cogumelos	Jaborandi		

Quadro 48.12 Manifestações clínicas apresentadas *versus* possíveis grupos toxicológicos

Manifestações Clínicas	Causas	Grupos Toxicológicos
Abortamento	Não conhecida	Síndromes complexas (guiné)
Alergias	Sensibilidade individual	Alergênicos, causadores de distúrbios digestivos
Alterações cardiovasculares (arritmias, choque cardiogênico, isquemias)	Hipovolemia	Distúrbios digestivos
	Cardiotoxidade	Glicosídios cardiotóxicos, alucinógenos, cogumelos, micotoxinas
	Ação central	Alcaloides (atropina), alucinógenos, toxoalbuminas, cogumelos, síndromes complexas
Desnutrição/inanição	Latirismo	Síndromes complexas
Cianose	Metemoglobinemia	Plantas comestíveis com toxinas, fava-feijão
	Insuficiência respiratória aguda: • choque hipovolêmico, • asfixia (paralisia muscular), • depressão de SNC	Distúrbios digestivos, cianogênicos, Síndromes complexas, Alucinógenos, alcaloides (atropina) cardiotóxicos, cianogênicos, cogumelos, síndromes complexas
Coma	Hipovolemia (choque)	Distúrbios digestivos
	Insuficiência respiratória aguda	Ver cianose
	Distúrbios cardiovasculares	Ver alterações cardiovasculares
	Depressão SNC	Cogumelos e síndromes complexas
Delírios e alucinações	Hipóxia: insuficiência respiratória aguda	Ver cianose
	Efeito direto sobre o SNC	Alucinógenos, alcaloides (atropina), síndromes complexas
Hipercromia	Fotossensibilização	Síndromes dermatológicas
Hipertermia	Ação no SNC (?)	Síndromes complexas
Irritação na pele e mucosas	Ação alergênica	Alergênicos
	Ação irritante	Irritantes de pele e mucosa, oxalato de cálcio, seiva irritante
Miose/midríase	Ação no SNC (?)	Síndromes complexas
Potencial cancerígeno	—	Síndromes complexas cogumelos, hepatotóxicos
Soluços	Ação no SNC	Síndromes complexas (carambola)
Vômitos e diarreia	Ação local Ação no SNC	Distúrbios digestivos (toxoalbuminas, solaninas, saponinas), cianogênicos, síndromes complexas

Como nem sempre é possível identificar a planta ou o cogumelo causador da intoxicação, pode-se recorrer ao Quadro 48.12, que associa sintomas do paciente a possível grupo ou determinada síndrome toxicológica.

As plantas foram classificadas didaticamente de acordo com os distúrbios mais intensos causados ao organismo. Existe a possibilidade de coexistirem várias substâncias potencialmente tóxicas em um mesmo vegetal. Um exemplo é a espirradeira, que além do látex cáustico pode causar intoxicação digitálica e, segundo alguns autores, também possui atividade cianogênica. Por esse motivo, algumas plantas serão citadas em mais de um grupo toxicológico. A seguir, são descritas as principais síndromes: gastrintestinal, hepatotóxica, dermatológicas ou plantas causadores de irritação cutânea ou mucosa, cianogênica, cardiotóxica, atropínica ou anticolinérgica, substâncias psicoativas ou alucinógenas, síndromes complexas ou substâncias indefinidas.

Síndrome Gastrintestinal: Plantas Causadoras de Distúrbios Gastrintestinais

As plantas tóxicas geralmente ocasionam eventos gastrintestinais com manifestações isoladas ou associadas a outros sinais e sintomas. Mais comumente são observadas náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, irritações de mucosa orofaríngea.

Os agentes causais são variados e às vezes mistos ou desconhecidos. A ação pode ser uma irritação direta da mucosa do trato gastrintestinal por cristais de oxalato de cálcio, látex cáustico ou proteínas tóxicas. Também existe a possibilidade de estimulação do centro emético encefálico, como na intoxicação por cebola-brava ou açucena.

O reconhecimento rápido dos quadros de intoxicação e o atendimento eficaz evitam a ocorrência de distúrbios mais graves e complicações como alterações hidroeletrolíticas, choque hipovolêmico, falência cardiocirculatória, depressão do sistema nervoso central (SNC), insuficiência renal e óbito.

As intoxicações por plantas cursam, geralmente, com vômitos precoces, o que pode ser benéfico para impedir a absorção de mais quantidade do princípio ativo, tais como a mamona, o jequiriti, o charuto-do-rei e também com alguns cogumelos.

A seguir serão descritas algumas plantas mais conhecidas, causadoras de distúrbios digestivos, distribuídas de acordo com o componente tóxico mais importante – proteínas tóxicas ou toxoalbuminas, glicoalcaloides ou solaninas, saponinas, resinas. Em alguns vegetais, o agente toxicante não foi ainda bem estabelecido.

Vegetais com Proteínas Tóxicas (Toxoalbuminas)

As toxoalbuminas têm acentuado efeito irritante sobre a mucosa intestinal, além de ação hemaglutinante. A absorção das toxinas, facilitada pela lesão da mucosa, ocasiona quadro sistêmico descrito à frente e piora o prognóstico do paciente.

Mamona, Carrapateira, Palma de Cristo *(Ricinus communis)*

É muito frequente no Brasil, sendo comum em terrenos baldios. Apresenta-se como arbusto de até dois metros de altura, caule ereto, bastante ramificado. As folhas são palmatiformes, com bordas serradas, verdes ou vermelho-escuras, com flores terminais. Os frutos são cápsulas arredondadas, dispostas em cachos, espinhosas, com três lojas, cada qual abrigando uma semente lisa, brilhante, negra, com manchas brancas e carúnculas, contendo amêndoas oleaginosas (Figura 48.17).

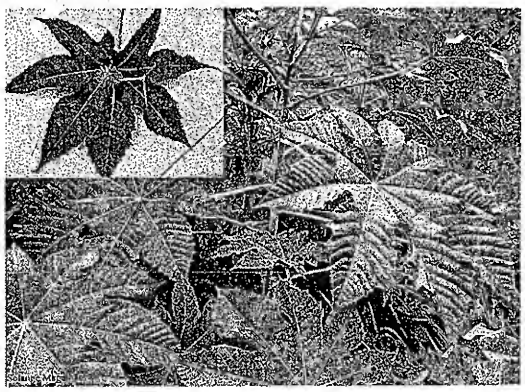


Figura 48.17 Mamona.

A planta é utilizada para a fabricação do óleo de rícino ou de mamona, o qual não contém o princípio ativo tóxico. Esse óleo tem efeito medicinal purgativo, mas seu principal emprego é

como lubrificante de motores de aviões, na indústria de lacas, plásticos, cosméticos, sabão e, mais recentemente, biodiesel.

A torta da mamona, rica em ricina, é muito tóxica e após tratamento especial pode ser utilizada na alimentação do gado ou para adubo.

A semente da mamona apresenta alta concentração de ricina, uma toxoalbumina, além de um alcaloide, a ricinina, glicoproteínas alergizantes, lipase e óleo (quase 50%). A ricina é inativada pelo calor.

A intoxicação ocorre pela ingestão da semente e é proporcional ao grau de maceração (mastigação) da mesma e à quantidade ingerida.

A exposição ocupacional prolongada nas indústrias produtoras do óleo ou a contaminação da atmosfera por partículas das fábricas podem ocasionar intoxicações em massa.

A absorção da ricina, presente na semente mastigada, é rápida e os sintomas precoces. A toxicidade varia também com a sensibilidade individual e a idade (crianças são menos tolerantes). A dose letal de ricina para o homem é de 0,06 a 0,18 g (equivalente a duas sementes).

Manifestações Clínicas

Náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia mucossanguinolenta; prostração, hipotermia, taquicardia, desidratação; vertigens, sonolência, torpor e coma; distúrbio hidroeletrolítico (DHE) grave, oligúria, insuficiência renal aguda (lesão tubular grave); distúrbios da função medular, resultando em hemólise, neutropenia, eosinofilia, devido à ação hemaglutinante; rinite alérgica, coriza, conjuntivite, bronquite, dermatites, eczema por ação das substâncias alergizantes presentes na torta de mamona; urticária, edema angioneurótico e nefrite alérgica podem ocorrer também após ingestão da semente, além de distúrbios respiratórios ao inalar o ar contaminado em indústrias ou moradores de vizinhança de fábricas de beneficiamento da mamona.

Tratamento

Quanto mais precoce, mais eficiente será. Apesar dos vômitos frequentes, deve-se avaliar a indicação de realizar lavagem gástrica com uma sonda de grosso calibre, para retirada de resíduos das sementes, se a intoxicação for recente e potencialmente grave (comparar riscos e benefícios). O uso de sintomáticos e a correção hidroeletrolítica rigorosa previnem complicações hemodinâmicas e renais. Nos sintomas respiratórios, antialérgicos, broncodilatadores e corticoides serão prescritos, de acordo com a gravidade do caso. Nas lesões dermatológicas, descontinuar a exposição, fazendo tratamento tópico ou com antialérgicos e corticoides orais, se necessário.

Pinhão-paraguaio, Pinhão-de-purga, Purgante-de-cavalo, Pinhão-bravo (*Jatropha curcas*)

É um arbusto às vezes usado como cerca viva. Suas folhas são caducas, grandes, cordiformes, com cinco lobos. As flores são amarelo-esverdeadas, pequenas e o fruto capsular, liso, semelhante a uma ameixa, esverdeado, contendo três sementes pretas, alongadas, grandes, vistosas, oleaginosas e muito tóxicas. O óleo (25 a 50% da semente), cujo sabor lembra o de nozes, tem efeito purgativo, mas não é considerado tóxico. Na semente também existem uma toxoalbumina chamada cursina, alcaloides, glicosídeos e complexo resinoso. Os glicosídeos da casca da semente agem deprimindo a respiração e o sistema cardiovascular, além de estimular a musculatura gastrintestinal. Estudos experimentais indicam efeitos sobre a coagulação sanguínea. A curcina tem ação irritante sobre a mucosa gastrintestinal e hemaglutinante. O complexo resino-lipoide seria o responsável pela dermatite de contato. A planta contém látex de sabor desagradável, de alto potencial irritante de pele e mucosas. Os espinhos de seus ramos e os pelos das folhas também têm poder lesivo (Figura 48.18).

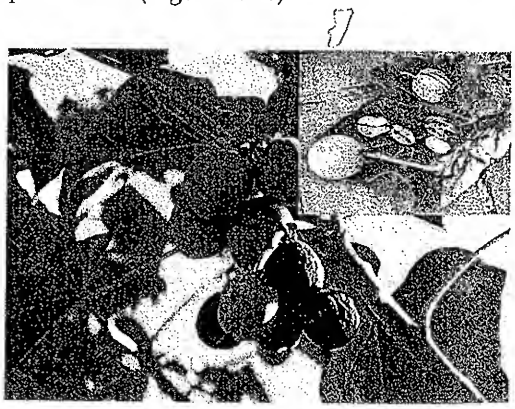


Figura 48.18 Pinhão-paraguaio.

Manifestações Clínicas e
Tratamento da Intoxicação Pinhão-paraguaio

Sintomas gastrintestinais semelhantes aos da mamona; lesões de pele e de mucosas podem ocorrer no contato com látex, pelos e espinhos.

Limpeza das lesões com soluções antissépticas suaves, analgésicos, anti-histamínicos, corticoides, de acordo o agravo da pele ou mucosa. Para os demais sintomas, adotar conduta da intoxicação por mamona.

Pinhão-roxo, Tua-tua, Pião-roxo *(Jatropha gossypiifolia L.)*

Muitas vezes o nome é usado como sinônimo para o pinhão-paraguaio. É uma planta herbácea, atingindo, geralmente, até um metro de altura. As folhas dessa espécie apresentam-se recobertas de pelos castanho-escuros, grosseiros e as mais jovens são pegajosas. Tem flores roxas. Os frutos são pequenos, verdes, lisos e brilhantes, contendo três lojas com uma semente cada, alongadas e negras, quando maduras, ricas em substâncias oleaginosas e tóxicas. A ingestão pode causar os mesmos efeitos do outro pinhão e a abordagem terapêutica é a mesma (Figura 48.19).

Figura 48.19 Pinhão Roxo.

Jequiriti, Olho-de-cabra, Grãos-de-rosário ou Alcaçuz-da-América *(Abrus precatorius)*

É uma trepadeira leguminosa, com caule lenhoso e folhas miúdas (1 cm) e compostas. As flores são pequenas, brancas ou vermelhas e os frutos como vagens, com quatro a seis sementes ovoides, de 3 a 8 mm, de coloração vermelho brilhante, com mancha preta no hilo (a cor das sementes varia de acordo com a espécie; algumas são inócuas). A toxoalbumina (abrina) possui toxicidade variável, agindo como irritante da mucosa gastrintestinal, tendo propriedades hemaglutinantes, sendo estável e com lenta absorção. A dose letal é de 0,01 mg/kg; meia a duas sementes mastigadas podem levar a óbito (Figura 48.20).

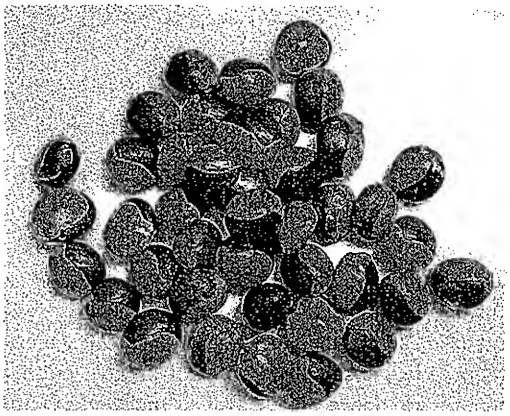


Figura 48.20 Jequiriti.

Manifestações Clínicas e
Tratamento da Intoxicação por Jequiriti

Semelhantes à intoxicação por mamona.

A lavagem gástrica, mesmo tardia, pode resgatar fragmentos da semente. Para os demais sintomas, adotar conduta da intoxicação por mamona.

Vegetais com Glicoalcaloides (Solaninas)

Os glicoalcaloides, por hidrólise, liberam alcaloides e açúcares e são conhecidos genericamente como solaninas. A toxicidade deve-se à absorção rápida do alcaloide, com efeitos sistêmicos, e à irritação da mucosa gastrintestinal pelo composto não hidrolisado. Exemplos mais conhecidos:

Arrebenta-cavalo, Joá, Juá, Joá-bravo, Melancia-de-prais, Maçã-do-diabo *(Solanum acuelatssimum)*

É uma erva de até 50 cm de altura, lembrando um tomateiro, com espinhos grandes no caule e nas folhas lobadas. As flores são pequenas, violáceas, em forma de estrela, de cálice espinhoso. Os frutos são esféricos, cor clara, com traços esverdeados e amarelados, quando maduros. Os frutos secos têm casca de sabor agradável, adocicado. As numerosas sementes reniformes contêm o princípio ativo tóxico, possivelmente uma solanina, de acentuada ação irritante sobre a mucosa gastrintestinal (Figura 48.21).

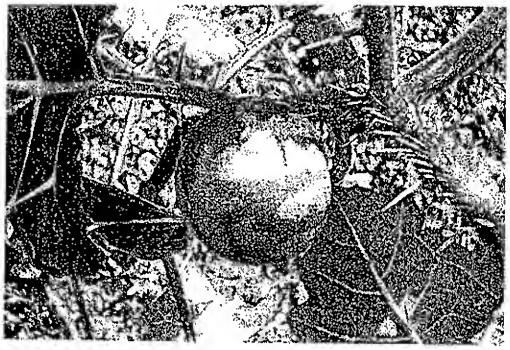


Figura 48.21 Juá.

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Joá

Os vômitos e as cólicas intestinais são frequentes, podendo causar DHE. Manisfestações colinérgicas e abdome agudo obstrutivo por sementes são ocorrências possíveis, mas raras.

Reposição hidroeletrolítica rigorosa. Abordagem de acordo com sintomas apresentados, como antiespasmódicos, antieméticos, protetores de mucosa gástrica. Ver mamona.

Fruta-de-lobo, Lobeira, Capoeira Branca *(Solanum lycocarpum)*

É um arbusto com ramagem retorcida e esbranquiçada, folhas ovadas, sinuosas. As flores são violáceas e os frutos grandes e arredondados. Apresenta espinhos nos ramos, folhas e cálice do fruto. As sementes são numerosas, achatadas, reniformes (Figura 48.22).

Figura 48.22 Fruta-de-lobo.

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Lobeira

Semelhantes à intoxicação por joá.

Vegetais com Saponinas

As saponinas são glicosídeos pouco absorvidos pela mucosa e que causam distúrbios gastrintestinais. A ação citotóxica desse componente altera a permeabilidade da membrana de revestimento intestinal e permite a absorção da toxina, ocasionando quadros sistêmicos às vezes muito graves, inclusive com hemólise. O tratamento em todos os casos deve ser precoce, suportivo e sintomático. Exemplos mais citados:

Buchinha-paulista, Abobrinha-do-norte, Cabacinha *(Luffa operculata)*

Trepadeira cujo fruto, semelhante a uma bucha vegetal de banho, em miniatura, é usada em infusões, principalmente com fins abortivos. Apresenta em sua composição várias substâncias irritantes para o trato intestinal, entre elas as saponinas. Ver mais detalhes em plantas causadoras de síndromes complexas (Figura 48.23).

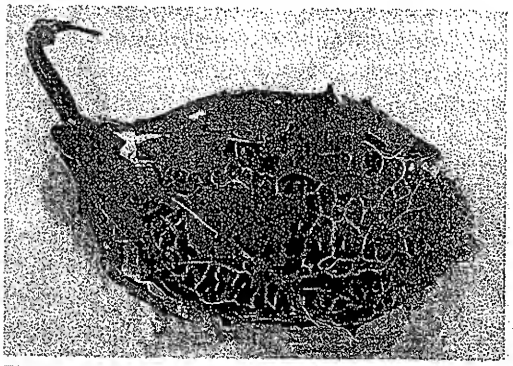


Figura 48.23 Buchinha-paulista.

Pingo-de-ouro, Contas-de-ouro *(Duranta repens L. ou D. plumferi Jacq.)*

Muito usado em cercas vivas. Pequenas flores arroxeadas e frutos maduros amarelos, em forma de cachos.

Hera *(Hedera helix)*

Utilizada como cobertura de paredes e muros. Tem folhas lustrosas, lobadas, verde-escuras ou manchadas de branco, flores pequenas, verde-amareladas e frutos negros.

Timbó, Tingui *(Tephrosia sp)*

Utilizada pelos indígenas e ribeirinhos para intoxicar, entorpecer os peixes e facilitar a pesca ou então em pontas de flechas. Às vezes o nome é aplicado para planta conhecida como fedegoso-grande.

Vegetais com Resina

As resinas são substâncias complexas, incluindo álcoois, ácidos e fenóis em sua composição. Além dos distúrbios gastrintestinais, têm outros efeitos no organismo, como as alterações neuropsíquicas da maconha. O tratamento é suportivo e sintomático. Exemplos:

Imbira, Embira *(Daphnopsis sp)*

Planta que contém na entrecasca uma fibra muito resistente usada para fazer cordas e amarrações.

Maconha *(Cannabis sativa)*

Pelos seus efeitos psicoativos, será descrita na seção específica.

Síndrome Hepatotóxica

A hepatotoxicidade aguda é pouco relatada ou subestimada. Os danos geralmente ocorrem a médio e longo prazo, incluindo desde a degeneração funcional, cirrose até carcinogênese. O reconhecimento das plantas com potencial efeito lesivo sobre o fígado vai determinar a tomada de medidas de afastamento do agente agressor, controle laboratorial e, se possível, medidas de descontaminação mais eficazes na fase aguda da intoxicação, reduzindo as complicações futuras. Exemplos mais comentados:

Tasneirinha, Flor-das-almas,
Flor-de-finados, Cardo-morto, Maria-mole,
Cravo-do-campo *(Senecio brasiliensis Less)*

Relatos de intoxicações agudas de humanos são excepcionais e existem poucos estudos sobre o assunto no Brasil; sua importância está mais ligada à veterinária. O princípio ativo é um alcaloide pirrolizidínico que pode contaminar o leite e o mel e que está sendo investigado para uso medicinal. Além do quadro gastrintestinal e hepático, causa também desordens neurológicas.

Confrei, Consolida, Consolda, Orelha-de-burro,
Lingua-de-vaca *(Symphytum officinale L.)*

Planta não originária no Brasil. Entre os vários compostos presentes nesse vegetal existem os alcaloides pirrolizidínicos. Ação cicatrizante, laxante, anti-inflamatória. Nas décadas de 70 e 80 foi muito utilizado para tratamento de alguns tipos de câncer, como a leucemia. Estudos na década seguinte concluíram que os usuários poderiam ter doenças veno-oclusivas e carcinogênese em fígado, bexiga e brônquios. Proibido uso interno desde então (Figura 48.24).

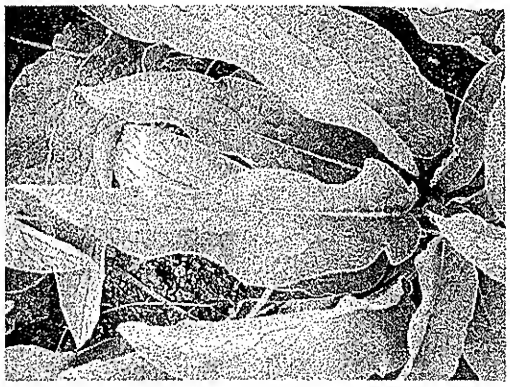


Figura 48.24 Confrei.

Sacaca, Cajuçara, Caá-juçara,
Miurá-sacaca *(Croton cajucara, Benth)*

Planta euforbiácea, típica da região amazônica; sua casca tem um óleo essencial valorizado em perfumaria. Nas últimas décadas foi bastante usado em dietas de emagrecimento, redução de glicemia e de colesterol. Alguns dos seus vários componentes podem causar hepatites agudas ou crônicas, além de alergias.

Xiquexique, Chocalho,
Crotalária *(Crotalaria paulina Schrank)*

Trata-se de uma leguminosa cujo fruto maduro produz som parecido com o chocalho da cascavel. Apresenta, em sua composição, alcaloides parecidos com o senécio, porém um pouco menos tóxicos (Figura 48.25).

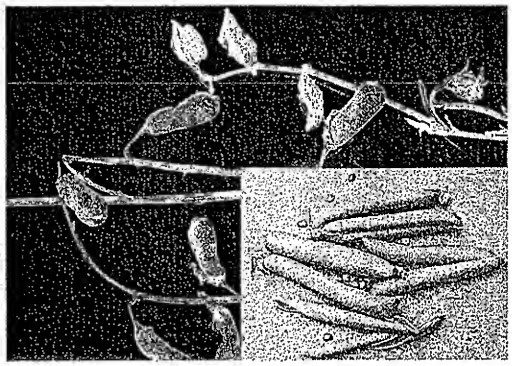


Figura 48.25 Crotalaria.

Fungos e Cogumelos

Ver seção correspondente.

Tratamento

Em todos os casos, sintomático e suportivo; não existem antídotos específicos. Nas ingestões agudas, descontaminação gástrica rigorosa.

Síndromes Dermatológicas:
Plantas Causadoras de Irritação Cutânea ou Mucosa

- **por traumas ou lesões mecânicas:**
  - oxalato de cálcio;
  - espinhos, farpas, pelos;
- **por irritação química** (látex cáustico);
- **sensibilização alérgica:** respiratória, alergia alimentar, dermatites, fitofotodermatoses.

Por Traumas ou Lesões Mecânicas

Plantas com Oxalato de Cálcio

Neste grupo estão incluídos os vegetais responsáveis pela maioria absoluta dos acidentes agudos causados por plantas. Geralmente são mais afetadas as mucosas oral e ocular. A maior parte das espécies aqui relacionadas tem sido usadas como ornamentais ou por crendices e superstições, como a espada-de-são-jorge (Figura 48.26) e o comigo-ninguém-pode (Figura 48.27), para afastar mau-olhado. Geralmente são plantadas em vasos e jardins, ao alcance de crianças, vítimas habituais desses acidentes.

Os cristais ou ráfides de oxalato de cálcio são micro agulhas distribuídas por todo o vegetal, principalmente caule, folhas e látex. Representam sais insolúveis, cristalizados no interior das células vegetais. A mastigação, principal forma de agravo, promove a liberação dos cristais que penetram nos tecidos, causando irritação mecânica. Acredita-se também na existência de enzimas e de substâncias alergênicas na seiva, responsáveis pela lesão tecidual e efeitos hipersensibilizantes. Além destes componentes, a presença de ácido oxálico nas plantas do grupo pode ocasionar alterações sistêmicas. A ingestão deste sal solúvel irrita a mucosa GI, sendo rapidamente absorvido. Reage com o cálcio sérico, formando oxalato de cálcio insolúvel que, ao se depositar nos néfrons causa danos renais. O consumo do cálcio (Ca^{++}) na formação do oxalato de cálcio pode levar à tetania e distúrbios cardíacos, secundários à hipocalcemia.

Pessoas portadoras de nefropatias devem evitar o consumo abusivo de plantas ricas em oxalato de cálcio/ácido oxálico, como o espinafre, a taioba, a carambola (principalmente, se verde), ruibarbo (talos utilizados em culinária), repolho, folhas de beterraba. Em veterinária, também podem surgir efeitos tóxicos no consumo excessivo de capins colonião e brachiaria.

A seguir são apresentadas algumas plantas que contém oxalato de cálcio (Figuras 48.26 a 48.34).

Figura 48.26 Espada-de-São-Jorge.

Comigo-ninguém-pode, Aningá, Cana-de-mudo, Bananeira-d'água (*Diffenbachia picta*)

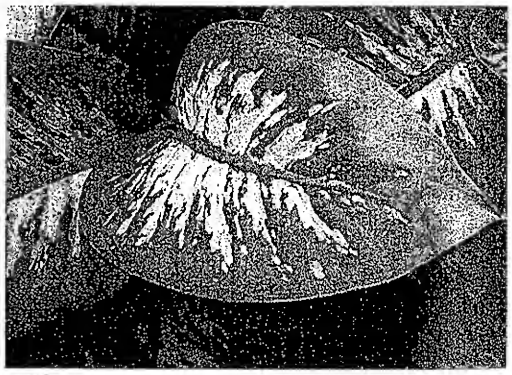


Figura 48.27 Comigo-ninguém-pode.

Planta herbácea, perene, caule ereto, cilíndrico, suculento. Folhas grandes, vistosas, verde-

-escuras, com ou sem manchas esbranquiçadas; raramente floresce (reprodução por estacas ou mudas). Podem apresentar frutos semelhantes a uma azeitona pequena, que ficam vermelhos quando maduros.

Copo-de-leite, Caládio (*Zantedeschia aethipica*)

Planta herbácea com folhagem vistosa e abundante, verde-escuro, folhas grandes, cordiformes-sagitadas. Bráctea em forma de cálice ou campânula, irregular, cor branca, com espádice (miolo) cilíndrica e amarela (Figura 48.28).

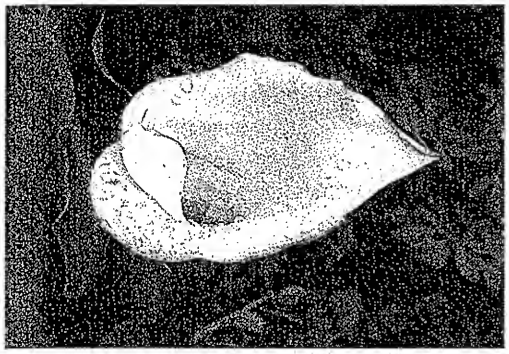


Figura 48.28 Copo-de-leite.

Filodendro, Cipó-imbé, Imbé, Banana-de-macaco, Costela-de-adão, Orelha-de-elefante, Guaimbê, Araticum, Cara-de-cavalo – (*Philodendron sp*)

O grupo inclui várias espécies, algumas com folhas inteiras (orelha-de-elefante) ou partidas (costela-de-adão), além daquelas que produzem frutos comestíveis (banana-de-macaco; deve-se retirar o envoltório externo). Algumas vezes a identificação se confunde com plantas semelhantes. Gostam de ambientes úmidos (Figura 48.29 e 48.30).

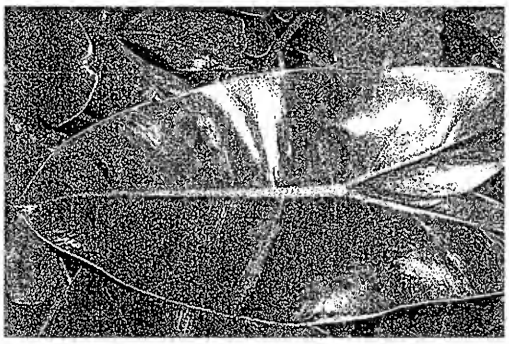


Figura 48.29 Imbé.

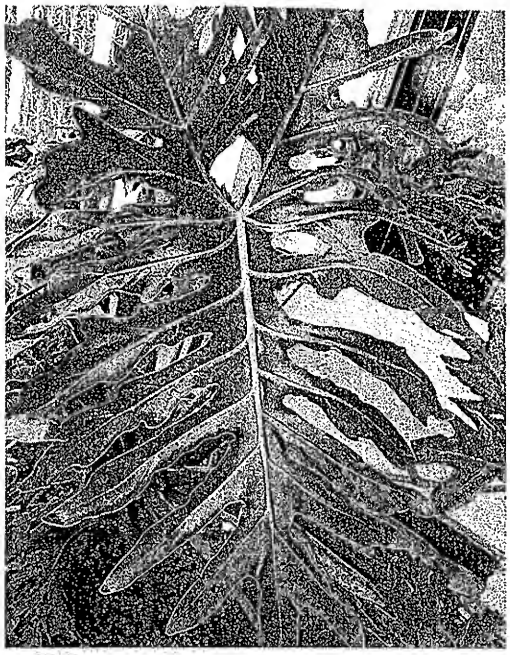


Figura 48.30 Costela-de-Adão.

Narciso (*Narcisus poeticus*)

Erva bulbosa, da família das amarilidáceas, de folhas longas e estreitas, flores grandes, alvas, perfumadas e solitárias.

Antúrio (*Anturio sp*)

Várias plantas da família das aráceas cuja parte colorida é composta de uma folha modificada (bráctea) e um espádice (conjunto de minúsculas flores em forma de espiga) (Figura 48.31).

Figura 48.31 Antúrio.

Spatifilus, Lírio-da-paz *(Spathiphyllum spp)*

Figura 48.32 Spatifilus.

Jiboia-dourada *(Scindapsus aureus)*

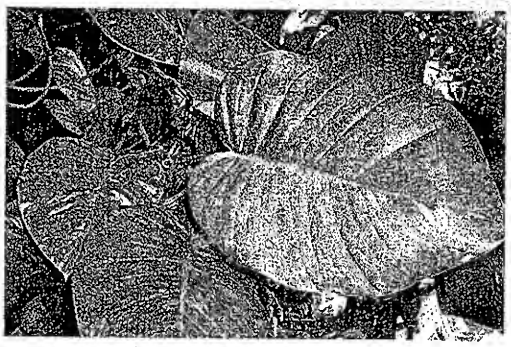


Figura 48.33 Jiboia.

Cheflera *(Schefflera spp)*

Tinhorão, Tajá, Taiá, Caládio *(Caladium bicolor Vent)*

Família das aráceas. Folhas grandes, vistosas, sagitiformes, de colorido variado (Figura 48.34).

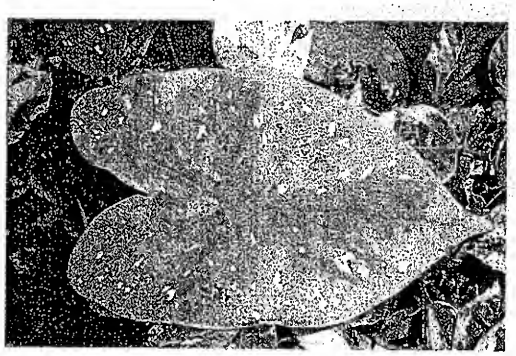


Figura 48.34 Tinhorão.

Taioba, Taioba-brava, Taió, Cocó, Tajá *(Colocasia sculenta, var. antiquorum)*

Existe dificuldade para identificar a espécie comestível da tóxica; parece haver oxalato de cálcio em ambas. Segundo a literatura, a responsável por acidentes mais graves tem caule arroxeado. As folhas da variedade mansa seriam verde-claro, com nervuras bem evidentes.

Palmeira-rabo-de-peixe, Palmeira-toddy *(Caryota mitis)*

Originária do Oriente, pode atingir mais de 10 metros de altura; seus frutos, que pendem em grandes cachos, são globosos e verdes e quando amadurecem adquirem cor avermelhada e depois preta.

Manifestações Clínicas

A ingestão de plantas contendo oxalato de cálcio provoca edema de mucosa oral, orofaríngea e até de glote. As queixas mais frequentes são dor e edema de lábios e língua, dor retroesternal, sialorreia, disfagia, vômitos, cólicas abdominais, rouquidão ou afonia. Casos graves podem evoluir para insuficiência respiratória aguda e asfixia, por edema e obstrução de vias aéreas superiores. A exposição cutânea manifesta-se como dermatite de contato; o acometimento dos olhos ocasiona ceratoconjuntivite.

Em se tratando de volumosa ingestão de sais insolúveis, além dos sintomas locais, existe a possibilidade de distúrbios respiratórios por dano pulmonar direto e cristalúria. No caso de oxalatos solúveis, pode ocorrer a formação de ácido oxálico no estômago, que após ser absorvido reage com o cálcio sérico, provocando hipocalcemia. Em conseqüência podem ocorrer arritmias cardíacas, tetania, câimbras, gastroenterite, hipotensão, danos hepáticos e renais diretos, ou indiretos pela cristalúria. Podem ocorrer ainda alterações cerebrais, distúrbios respiratórios, variando de taquipneia a edema agudo de pulmão (EAP), ou desequilíbrio ácido/básico com acidose grave.

Tratamento

A lavagem gástrica tem indicação restrita aos casos de ingestão maciça do vegetal, como nas tentativas de auto-extermínio (quando muitas folhas são batidas em liquidificador), acidentes com animais ou até com pacientes psiquiátricos. Em geral, o tratamento limita-se ao uso de líquidos ou demulcentes (cremes, gelatina, leite, sorvete), para

tentar remover os cristais, sempre em pequenas doses para evitar indução de vômitos. Administrar sintomáticos, se necessário. No acometimento de vias aéreas, avaliar uso de antihistamínicos e corticoides. Manter observação em ambiente hospitalar, pelo risco de complicações que ameacem a vida, por tempo mínimo de seis horas. A pele exposta ao vegetal deverá ser lavada com água em abundância, sem sabão ou outros produtos irritantes e sem esfregar. Crianças maiores podem ser estimuladas a fazer bochechos para descontaminar a mucosa oral. Nas cerato-conjuntivites, lavar os olhos com soro fisiológico em abundância, sempre da porção nasal para a lateral, evitando assim o acometimento do outro olho; é recomendável avaliação oftalmológica, para os procedimentos específicos. Em caso de dor retroesternal ou abdominal intensa e sinais de sangramento digestivo, solicitar endoscopia digestiva alta.

Em intoxicações graves monitorizar função renal, calcemia e gasometria (possibilidade de acidose). Observar também função hepática, respiratória, neurológica e cardiológica. Realizar hidratação oral ou venosa rigorosa, para manter bom fluxo urinário e evitar deposição de cristais nos rins. Na evidência de hipocalcemia utilizar gluconato de cálcio. Os sintomas podem iniciar entre duas e 24 horas após o acidente. Oxalatos podem ser detectados na urina até 36 horas depois de ingestão maciça.

Lesão Mecânica Direta

Espinhos (palmeirinha, brejaúva), bordas serrilhadas ou cortantes (cana-de-açúcar), pelos (urtiga), farpas (cevada; pode existir toxomicose associada – actinomicose).

Tratamento

Descontinuar o contato; limpeza rigorosa das lesões, para evitar contaminações por fungos e bactérias; uso de anti-histamínicos, antibiótico, antifúngicos, corticoides, de acordo com quadro clínico.

Plantas Causadoras de Irritação Química Primária (Látex Cáustico)

Grupo de vegetais ricos em seiva ou látex de ação cáustica. Os sintomas iniciam-se logo após o contato. As euforbiáceas são os protótipos dessa divisão. O princípio ativo precisa ser mais bem definido em algumas espécies. Pode haver a associação da seiva cáustica com várias substâncias. Por isto, algumas plantas citadas serão descritas em outros itens de acordo com o agente tóxico de mais gravidade.

Coroa-de-Cristo, Dois-irmãos, Dois-amores, Bem-casados *(Euphorbia milii)*

Arbusto ornamental, muito comum em jardins e cercas vivas, com numerosos espinhos, rígidos e pontiagudos. Flores pequenas, avermelhadas ou claras, dispostas nas pontas dos ramos. Possui látex em grande quantidade. Acidentes de trabalho no manuseio inadequado das plantas são frequentes com jardineiros, que se ferem com

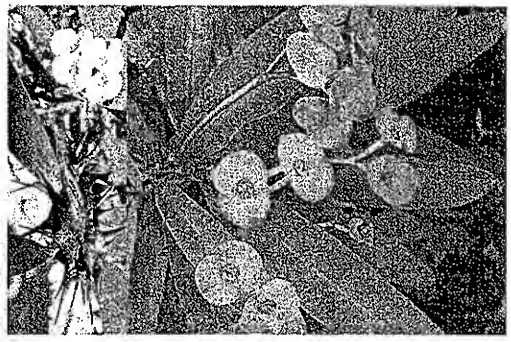


Figura 48.35 Coroa-de-Cristo.

espinhos, têm dermatite ou ceratoconjuntivites muito dolorosas (Figura 48.35).

Gravatá-açu, Pita, Piteira *(Agave americana)*

Arbusto de folhas largas, grandes, longas, suculentas e fibrosas, nervuras paralelas, bordas lisas ou serrilhadas e com aguilhão na ponta. Apresenta uma única floração que pode atingir sete metros de altura, com poucas flores e centenas de pequenos bulbos.

Papagaio, Rabo-de-papagaio, Rabo-de-arara, Poinsética, Flor-de-natal *(Euphorbia pulcherrima)*

Arbusto ornamental de até 3 metros de altura, folhas grandes recortadas, que nas pontas dos galhos se modificam em brácteas coloridas, em volta de pequenas inflorescências amarelas e podem ter tons claros, rosados ou vermelho-vivo (mais frequente) (Figura 48.36).

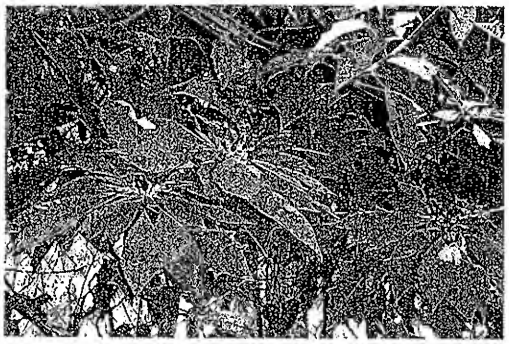


Figura 48.36 Bico-de-papagaio.

Aça, Leiteira-de-espinho *(Pancystroma ilicifolium)*

Açucenas *(Hippeastrum sp)*

Assacu, Ussuacu *(Hura crepitans)*

Avelós, Homem-nu, Graveto-do-cão, Figueira-do-diabo, Árvore-do-lápis, Pau-pelado, Dedo-do-diabo, Diabinho-maluco *(Euphorbia tirucalli)*

Arbusto de ramos cilíndricos, finos, com muitas subdivisões, folhas rudimentares. Adquire grande importância, no momento, pelos resultados promissores de seu uso na quimioterapia oral, principalmente nos casos de carcinoma de mama, com poucos efeitos colaterais observados até agora (Figura 48.37).

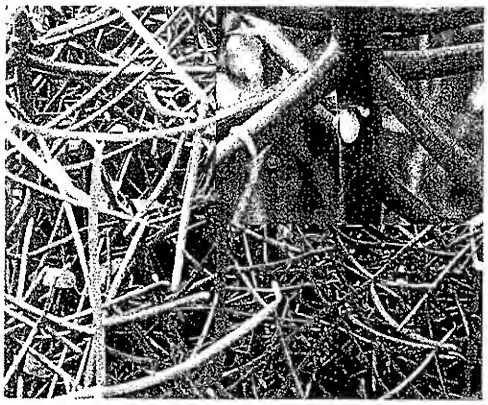


Figura 48.37 Avelós.

Cansanção, Arre-diabo *(Jatropha oligandra)*

Cega-olho *(Isotoma longiflora)*

Chapéu-de-napoleão *(Thevetia neriifolia)*

Cipó-cumaná, Mandacaru-de-leite *(Euphorbia phosphorea)*

Cipó-barba-branca, Cipó-do-reino, Erva-de-gato, Cipó-cruz *(Clematis sp)*

Comigo-ninguém-pode, Aningá-do-pará, Bananeira-d'água *(Diffenbachia picta)*

Erva-de-santa-luzia *(Euphobia brasiliensis)*

Jacareúba, Jacaré-iba, Landi, Guanandi *(Calophyllum brasiliense)*

Leiteira, Pau-leite, Murupita, Mata-ratos, Fruta-de-cachorro, Curupi *(Sapium sp)*

Maleiteiro, Leiteira *(Euphorbia papillosa)*

Oficial-de-sala, Paina-de-sapo, Camará-bravo, Cega-olhos *(Asclepias curassavica)*

Pau-lepra *(Pisonia tormentosa)*

Pinhão-paraguaio *(Jatropha curcas)*

Pinhão-roxo *(Jatropha gossy piifolia L.)*

Raiz-de-teú *(Jatropha gossypifolia)*

Roxinha *(Caracasane sanguinnae)*

Figura 48.38 Roxinha.

Manifestações Clínicas

O contato da seiva irritante com pele e mucosas causa um acidente cáustico de intensidade variável. Pode haver ardência, dor, prurido, de início imediato. A ingestão leva a quadro de sialorreia, disfagia, odinofagia, edema e eritema de mucosa oral, dor ou desconforto retroesternal, dor abdominal. Lesões de vias aéreas superiores cursam com distúrbios respiratórios. O acometimento dos olhos resulta em ceratoconjuntivite grave.

Tratamento

A abordagem do paciente será, em geral, semelhante à dos acidentes cáusticos. A pele e a mucosa deverão ser lavadas com água pura em abundância. Os olhos merecem atenção especial, pelo risco de queimadura química da córnea; devem ser lavados exaustivamente com soro fisiológico, sempre

da porção medial para a lateral; um oftalmologista deverá ser consultado. Na ingestão, não provocar vômitos ou realizar lavagem gástrica (exceto nas intoxicações de alto risco sistêmico). Suspender dieta nas primeiras horas, com reinício gradual após melhora de sintomas. Nos casos mais graves, avaliar necessidade de EDA. De acordo com o quadro clínico, utilizar antieméticos, protetores de mucosa gástrica, antialérgicos, anti-histamínicos, corticoides, reposição hidroeletrolítica.

Plantas Causadoras de Sensibilização Alérgica

Nas síndromes alérgicas o quadro clínico é muito variável. Existe um período de latência entre a exposição e o início dos sintomas. A gravidade do caso está intimamente relacionada à sensibilidade individual. Os distúrbios podem ser respiratórios, dermatites alérgicas fitogênicas, alergias alimentares, fotossensibilização.

Sensibilização Alérgica Respiratória

As reações mais importantes são rinite, asma e bronquite.

A polinose (ocasionada pela inalação de pólen) pode se manifestar como rinite (coriza serosa, prurido, espirros, obstrução nasal) ou asma brônquica (broncoespasmo). A mais alta incidência de casos ocorre na época da floração das plantas, principalmente em zonas rurais; nas cidades, a poda dos vegetais de vias públicas ou a estação chuvosa alteram o perfil sazonal. As gramíneas são as principais causadoras desses problemas.

O trabalho em local de atmosfera poluída por resíduos industriais ou a moradia nas proximidades de fábricas de beneficiamento da mamona, amendoim, café, milho e algodão também podem desencadear os distúrbios respiratórios.

Outras atividades com risco de alterações de vias aéreas são o contato com o pó do piretro nas indústrias de inseticida e o manuseio de farinhas, principalmente o trigo.

O uso de almofadas preenchidas por produtos vegetais como algodão, paina, macela, taboa ou cosméticos de essências vegetais também desencadeiam crises alérgicas em pessoas susceptíveis.

Plantas com oxalato de cálcio podem conter substâncias alergênicas em sua composição e promover transtornos respiratórios graves. Exemplos:

Capim gordura *(Melinis minutiflora)*, ambrósia, cravo-da-roça, carpineira *(Ambrósia artemisiifolia L.)*, artemísia, artmígio, losna-brava *(Artemísia vulgaris L.)*, carvalho *(Quercus spp)*, sabugueiro, sabugo *(Sambucus nigra)*, mamona, carrapateira *(Ricinus communis)*, piretro *(Chrysanthemum cinerariifolium)*.

Tratamento

A medida inicial é afastar o paciente do agente causal. Medidas gerais e sintomáticas são utilizadas de acordo com a gravidade do quadro, como anti-histamínicos, broncodilatadores, adrenalina, corticoides. A imunoterapia poderá ser avaliada. A profilaxia (evitar o contato) continua sendo o melhor remédio.

Alergia Alimentar

É mais comum em crianças na fase pré-escolar e manifesta-se por rinite, asma, bronquite, urticária, perturbações digestivas e enxaquecas. Ocorrem principalmente com o uso de tomate, laranja, amendoim, morango, abacaxi, coco e feijão.

Dermatite Alérgica Fitogênica

Envolve a sensibilização do sistema imunológico. Não há irritação imediata, como ocorre no contato com látex cáustico. Há um período de latência entre a exposição à planta e o início dos sintomas. Alguns vegetais podem exibir os dois agentes tóxicos. Exemplos desse grupo:

Branca, Aroeira-brava *(Lithraea molleoides)*, Aroeira-vermelha, Aroeira-mansa *(Schinus terebinthifolius)*

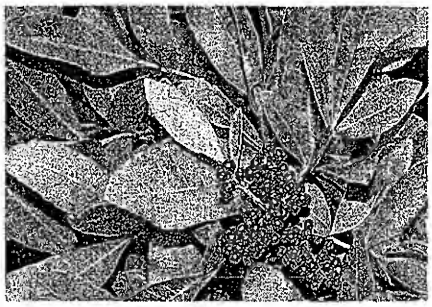


Figura 48.39 Aroeira. Foto: Arquivo CIATBH.

Aroeira-salso, Pimenteira-do-peru *(Schinus molle)*

As aroeiras são árvores grandes, de madeira resistente e casca fina, bastante usadas na construção civil e na produção de tintas. As folhas e a casca possuem resina altamente alergizante que, aderida a partículas dispersas no ar, pode causar dermatites à distância, sem contato direto.

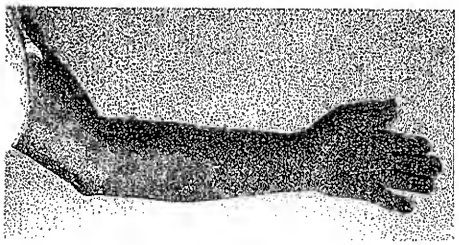


Figura 48.40 Reação alérgica a aroeira.

Charão *(Rhus succedanea)*

É utilizada na indústria de lacas. Além das doenças ocupacionais, pessoas predispostas podem desenvolver sintomas pelo simples contato com peças da madeira.

Cavitúna-vermelha, Jacarandá-rosa, Pau-ferro *(Machaerium scleroxylon)*

Tulipa *(Tulipa sp)*

Peroba *(Aspidosperma sp)*

Ipê *(Tabebuia sp)*

Tratamento

Afastar o agente causador. Cuidados suportivos e sintomáticos (anti-histamínicos, adrenalina, corticoides) de acordo com o quadro clínico.

Dermatites por Fotossensibilização

São respostas inflamatórias ou pigmentares da pele exposta ao sol, após contato com plantas produtoras de furocumarínicos. O local atingido ficará muito mais susceptível aos raios solares, possibilitando queimaduras de diversos graus. Alguns acidentes se devem ao uso de bronzeadores caseiros feitos a partir das folhas de figo e urucum e, com mais frequência, ao hábito de manipular frutas cítricas sob o sol. A seguir, as principais plantas causadoras de fitofotodermatites.

Figo *(Ficus carica)*

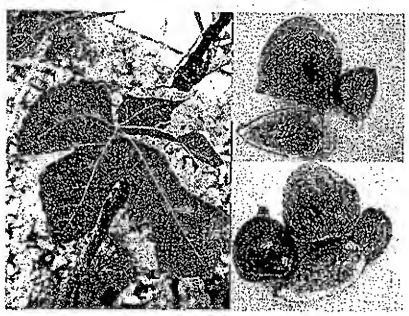


Figura 48.41 Figo.

Limão, Laranja, Lima,
Tangerina, Bergamota, Cidra *(Citrus sp)*

O gênero *Citrus*, da família rutácea, tem origem asiática e é representado por espécies naturais ou híbridas (Figura 48.42).

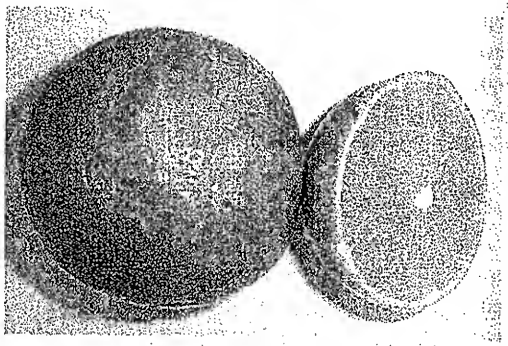


Figura 48.42 Limão.

Caju *(Anacardium occidentale)*

Camará *(Lantana camara)*

Manga *(Mangifera sp)*

Planta de origem asiática, facilmente adaptada ao nosso solo. O gênero citado tem mais de 30 espécies e vários híbridos foram criados para o comércio.

Mama-cadela *(Brosimum gaudichaudii)*

Planta usada no tratamento do vitiligo. Aplicação inadequada, exposição ao sol durante a terapia podem causar graves queimaduras.

Manifestações Clínicas

Inicialmente, como em qualquer queimadura, eritema, edema, dor, vesículas, de acordo com a intensidade do acidente. As lesões mais superficiais evoluem para manchas escuras e lenta recuperação da pele.

Tratamento

Se necessário, usar antialérgicos e analgésicos. Casos mais graves serão tratados como grandes queimados, em serviços especializados.

Síndrome Cianogênica

Os vegetais com glicosídeos cianogênicos liberam ácido cianídrico por hidrólise. Como o cianeto possui afinidade com o ferro, ele se liga à hemoglobina, formando a ciano-hemoglobina, que pode

causar inibição da respiração celular. As substâncias ativas de mais interesse são: amigdalina – em sementes de frutos comestíveis (pêssego, maçã) e amêndoas; durrina – no sorgo e gramíneas; linamarina – na mandioca-brava e alguns tipos de feijão.

Mandioca-brava,
Mandioca-amarga, Manipeba *(Manhiot esculenta)*

A distinção morfológica dessa espécie e da variedade atóxica é praticamente impossível. Influências ambientais como solo, clima e altitude alteram a concentração da substância cianogênica no vegetal e o transplante de mudas de um local para outro também. São arbustos de até dois metros de altura, raiz fasciculada, tuberosa, com linha fibrosa no centro; folhas verdes ou vermelho-arroxeados, com cinco a sete segmentos palmados. A raiz apresenta envoltório fino membranoso, cor parda, cobrindo outra casca mais espessa, clara, rica em látex viscoso, onde se concentra o princípio tóxico, a linamarina. Este glicosídeo é volátil e termolábil. A exposição ao sol, a fervura em panela destampada, com troca da água ou o processamento para obtenção da farinha podem eliminar a toxina. A dose letal mínima para o homem é em torno de 0,065 g a 1 mg/kg.

Os acidentes com a mandioca-brava têm importante conotação social, pois geralmente os casos mais graves ocorrem com a população de menos poder aquisitivo, baixa escolaridade, deficiências nutricionais, famílias numerosas e dificuldade de acesso a atendimento médico rápido; esses fatores pioram o prognóstico, resultando muitas vezes em óbitos (Figura 48.43).

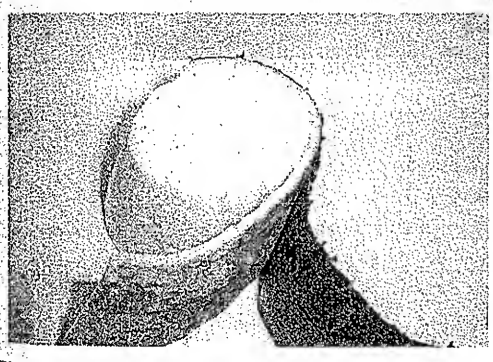


Figura 48.43 Mandioca.

Coração-de-negro, Pessegueiro-bravo *(Prunus sellowii)*

Planta ornamental que se mantém sempre verde. De crescimento rápido, pode alcançar mais de 10 metros de altura. Possui caule duro, cerne de coloração negra, flores miúdas, esbranquiçadas e frutos pequenos, com sementes muito tóxicas. Encontrados frequentemente em pastagens. O princípio ativo é a amigdalina.

Feijão-trepador *(Phaseolos multiflorus)*

Leguminosa usada como planta ornamental, apresenta flores vermelhas. O princípio ativo é a linamarina.

Amêndoas *(Prunus amydalus)*

Cerejas *(Prunus sp)*

Sabugueiro *(Sambucus sp)*

Broto de Bambu Imaturo *(Bambusa vulgaris)*

Hortência *(Hydranga macrophylla)*

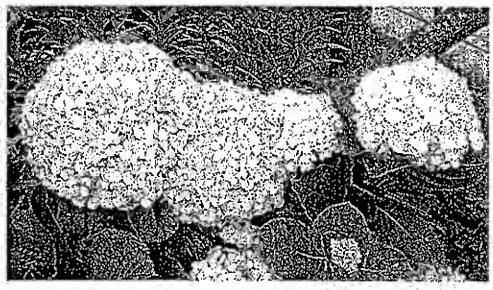


Figura 48.44 Hortência.

Manifestações Clínicas e Tratamento

Os sintomas são de início rápido; o paciente tem náuseas, vômitos incoercíveis, cólicas abdominais, diarreia, irritação de mucosa orofaríngea, sialorreia, desconforto retroesternal, cefaleia, taquicardia, hipertensão, agitação, com possível evolução para DHEs graves, acidose lática grave, choque cardiovascular, arritmias cardíacas, bradidispneia até insuficiência respiratória aguda, congestão pulmonar, depressão de sensório, tetania, convulsões, coma e óbito.

Trata-se de intoxicação potencialmente grave, exigindo diagnóstico rápido e tratamento imediato. A princípio, iniciar suporte vital, com restauração do quadro respiratório e intubação orotraqueal, se necessário, ressuscitação volêmica, controle de convulsões com benzodiazepínicos (BZD) e sintomáticos (antieméticos, protetores de mucosa gástrica). Os antídotos devem ser utilizados imediatamente após o diagnóstico. Inicialmente, colocar o nitrito de amila em uma gazinha para o paciente inalar ou diretamente no tubo orotraqueal (TOT), a cada 3 minutos, enquanto se prepara o nitrito de

sódio a 3%, para injeção venosa (adultos 300 mg e crianças, 4,5 a 10 mg/kg); esses medicamentos causam hipotensão. A metemoglobina produzida pelos nitritos é menos tóxica para o organismo que a ciano-hemoglobina, mas deverá ser corrigida com azul de metileno se ultrapassar 30%. O terceiro antídoto é o hipossulfito de sódio, IV (12,5 g para adultos e 0,4 g/kg em crianças). Logo após estabilização clínica, proceder ao esvaziamento gástrico, por sonda calibrosa, se o acidente for recente, e utilizar carvão ativado. Socorristas devem usar máscaras para não inalar os resíduos tóxicos e também os antídotos (nitrito de amila pode causar mal-estar e cefaleia). Os pacientes devem permanecer em observação hospitalar de acordo com a gravidade do caso. Para mais detalhes sobre intoxicação cianídrica, verificar o capítulo correspondente.

Síndrome Cardiotóxica

Trata-se de um grupo de vegetais que possuem glicosídeos cardiotóxicos como princípio ativo de ação sistêmica mais preocupante. As substâncias cardiotônicas e cardioativas estão presentes em toda planta, principalmente em folhas, flores, frutos e sementes. Elas agem melhorando a contratilidade da musculatura cardíaca, porém é difícil o controle da quantidade adequada para fins terapêuticos. A superdosagem ou o efeito cumulativo podem causar intoxicações graves. A seguir alguns exemplos:

Dedaleira, Digital, Luva-de-Nossa-Senhora, Erva-dedal – *(Digitalis purpurea ou D. lanat)*

Arbusto de 0,70 a 1,50 metros de altura, com folhas lanceoladas, flores em forma de dedal, de cor purpúrea com manchas internas, róseas ou amareladas, pendentes de um ramo único acima da folhagem. Os frutos são capsulares e possuem muitas sementes (Figura 48.45).

Espirradeira, Oleander, Oleandro, Flor-de-são-josé, Loureiro-rosa *(Nerium oleander)*

Arbusto de até 4 metros de altura, de folhagem densa, sempre verde, folhas lanceoladas. Flores róseas ou brancas, vistosas, em cachos, no ápice dos ramos, de odor agradável. Os frutos têm numerosas sementes com pelos sedosos. As folhas, de gosto amargo, concentram mais quantidade dos princípios ativos da planta. Além de glicosídeos cardioativos, como a oleandrina, existe na casca uma substância similar à estricnina, a rosagenina. Também já foram isolados glicosídeos cianogênicos, diversos óleos e vitamina C. A oleandrina se assemelha aos digitálicos, com absorção rápida e excreção lenta, sendo potencializada por outros glicosídeos cardiotóxicos da planta, a folineurina e o nerioside. Há relato histórico da morte de vários soldados que usaram os ramos da espirradeira como espeto em um churrasco (Figura 48.46).

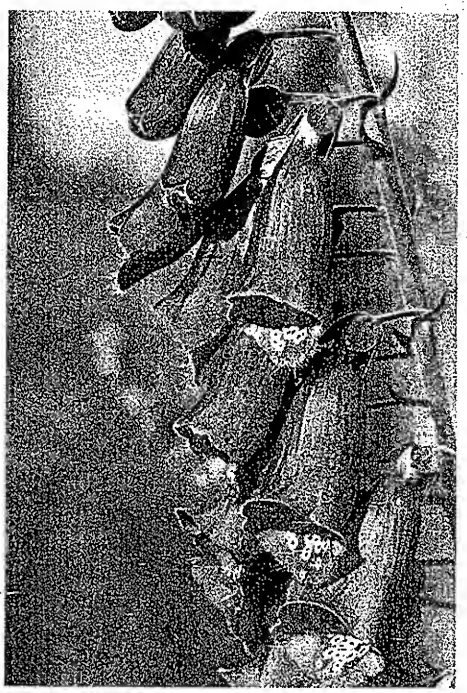


Figura 48.45 Dedaleira. Foto: Antonio Vaz.

Figura 48.46 Espirradeira.

Manifestações Clínicas e
Tratamento da Intoxicação por Espirradeira

A espirradeira causa sintomas semelhantes aos da intoxicação digitálica, além de dermatites pelo contato com a seiva e alterações relacionadas aos outros princípios ativos da planta. O paciente pode apresentar náuseas, vômitos, distúrbios neurológicos como cefaleia, tonturas, midríase, sonolência, transtornos visuais, delírios, torpor, coma e arritmias cardíacas variadas, BAV, PCR e evoluir para óbito.

Visa a restabelecer o estado hemodinâmico do paciente. As medidas de suporte de vida são prioridade. Reposição hidroeletrolítica é essencial. Os sintomáticos serão usados de acordo com a demanda. A monitorização eletrocardiográfica contínua auxilia o médico no controle das alterações. As arritmias cardíacas devem receber tratamento específico, de acordo com cada caso.

A descontaminação gástrica está indicada nas primeiras horas, obedecendo a critérios de proteção de VAs e sabendo-se do risco de reflexo vagal na passagem da SNG, levando a quadro de assistolia. O carvão ativado é benéfico e deve ser seriado, por se tratar de droga com recirculação entérica.

Mais detalhes sobre intoxicação digitálica no capítulo correspondente.

Chapéu-de-napoleão, Bolsa-de-pastor, Jorro-jorro, Noz-de-cabra, Cerbera, Aoaimirim *(Thevetia neriifolia)*

Planta arbustiva, de textura lenhosa, folhas lanceoladas, mais escuras na face superior e que produz grande quantidade de seiva leitosa e tóxica. As flores são tubulares, perfumadas, nas pontas dos ramos, de coloração amarela, mas também alaranjada ou branca. Os frutos são mais globosos na porção da inserção e achatados na extremidade; quando maduros, adquirem cor escura, roxo-negra, lembrando uma pequena bolsa ou o famoso chapéu que lhe empresta o nome. As sementes, em número de duas a quatro, concentram os diversos princípios ativos, de variados efeitos tóxicos, que estão distribuídos por toda a planta. Os glicosídeos cardiotóxicos mais abundantes são tevetina, tevetoxina, neriifolina (Figura 48.47).

Manifestações Clínicas e
Tratamento da Intoxicação por Chapéu-de-Napoleão

O chapéu-de-napoleão produz intoxicação similar à dos digitálicos, como a espirradeira. Entre os demais efeitos causados pela intoxicação com essa planta, destacam-se as ações eméticas e purgativas, as lesões cáusticas do látex (dermatites e ceratoconjuntivites) e a toxicidade para o SNC, podendo desencadear convulsões.

Intoxicações por essa espécie merecem atenção especial, com suporte de vida, correção de DHE, tratamento das alterações cardíacas (vide espirradeira). Utilizar sintomáticos, de acordo com a necessidade do paciente, e BZD para convulsões. Cuidados com as lesões de pele e ceratoconjuntivites, como já descrito antes. Descontaminação logo após estabilização clínica deve obedecer a critérios do risco/benefício, por ser agente cáustico e potencialmente convulsivante.

Figura 48.47 Chapéu-de-Napoleão.

Oficial-de-sala, Cega-olho, Paina-de-sapo, Camará-bravo *(Asclepias curassavica)*

Erva de caule ereto, com meio a um metro de altura, com ramos desde sua base, folhas inteiras, flores vermelhas e pequenas sobre brácteas amareladas nas pontas dos galhos. Produz um fruto capsular, fusiforme, de até 10 cm de comprimento, que se rompe subitamente quando maduro, lançando longe suas numerosas sementes de sedosos pelos apicais. O glicosídeo asclepiadina tem ação cardiotóxica e efeitos nocivos sobre o SNC, estando distribuído por todo o vegetal. Apresenta também seiva cáustica em folhas e caule. Vide espirradeira.

Cega-olho, Arrebenta-boi *(Isotoma longiflora)*

Recebe a mesma denominação do oficial-de-sala em algumas regiões; causa quadro tóxico semelhante, mas apresenta características botânicas diferentes. É uma planta herbácea, de até 30 cm de altura, folhas espessas, alongadas, denteadas, verde-vivo. As flores são brancas, vistosas, com formato de estrela na ponta de um tubo longo. Vide espirradeira.

Alamanda Purpúrea *(Cryptotegia grandiflora R. Br)*

Flores grandes, de cor arroxeada, em campânula com bordas septadas. Apresenta látex cáustico e esteroides cardioativos em sua composição. Vide espirradeira.

Azaleia *(Rhododendron simsii)*

Arbusto de origem chinesa, comum em parques e jardins, existindo muitas espécies e centenas de híbridos criados pelo homem. As folhas são um pouco ásperas, verde-escuro. As flores, simples ou dobradas, nas cores brancas, lilás, rosa ou mescladas, se dispõem na ponta dos ramos. O princípio ativo cardiogênico é a andromedotoxina. Vide espirradeira (Figura 48.48)

Figura 48.48 Azaleia.

Síndrome Atropínica ou Anticolinérgica

Os alcaloides são produtos nitrogenados, de marcante efeito sobre o SNC. Têm importância clínica tanto pelos efeitos medicinais quanto pelas intoxicações que causam. Esse grupo é representado principalmente pelas daturas e causam sintomas de intoxicação atropínica ou anticolinérgica. Essas plantas, também chamadas beladonadas, apresentam em sua estrutura alcaloides tropânicos, tais como a hioscina ou escopolamina, hiosciamina e atropina.

Além das intoxicações acidentais, mais comuns em crianças, há também casos de uso para recreação (efeitos alucinógenos) e fins criminosos (sedação para roubo ou abuso). Alguns exemplos:

Beladona, Bela-dama,
Erva-envenenada *(Atropa belladona)*

Arbusto de até 1,5 metro de altura, encontrada em lugares úmidos, com folhas alternadas, de sabor amargo e odor desagradável O caule é fino e ereto, com flores em forma de campânula, arroxeada por fora e amarelada por dentro. Os frutos são escuros, vermelhos ou negros, brilhantes e adocicados.

Saia-branca, Trombeteira, Trombeta-de-anjo, Aguadeira,

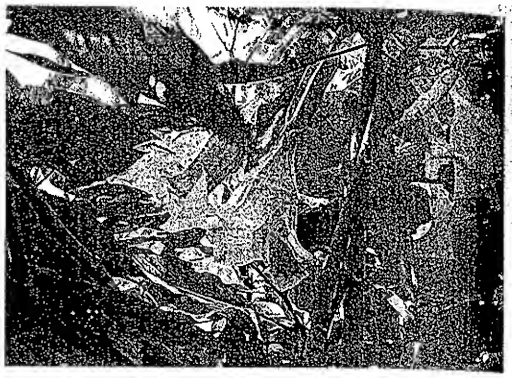


Figura 48.49 Saia-branca.

Buzina, Zabumba, Canudo, Lírio *(Datura suaveolens)*

Saia-roxa, Trombeteira Roxa,
Três-saias, Manto-de-Cristo *(Datura metel)*

São arbustos pouco resistentes, de um a dois metros de altura; crescem em beiras de estradas ou de córregos, além de serem usados como planta ornamental. Exemplares estão distribuídos pelo território brasileiro. As folhas são ovaladas com ou sem recortes, têm cheiro semelhante ao tabaco e sabor amargo. As flores, tubulares, grandes e vistosas, axilares ou terminais apresentam formato de campânulas, pendentes e se abrem em corolas simples ou compostas, brancas, róseas (híbridas) ou arroxeadas. O fruto é uma cápsula espinhosa, cheia de sementes amarelas ou escuras, reniformes, franjadas e achatadas; pode ser confundido com fruto comestível da hortaliça chamada maxixe.

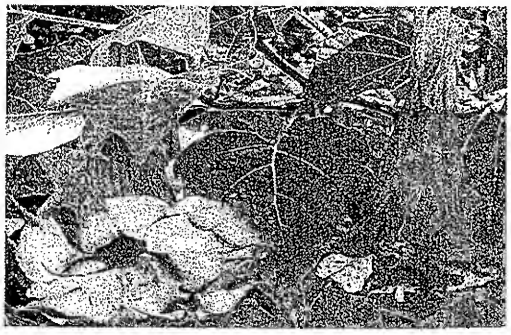


Figura 48.50 Saia-roxa.

Estramônio, Figueira-do-inferno, Figueira-brava, Figueira-louca, Erva-do-demônio *(Datura stramonium)*

Doce-amarga *(Solanum dulcamara)*

Erva-moura, Sué, Maria-preta, Pimenta-de-galinha, Erva-de-bicho, Amora-do-campo *(Solanum nigrum)*

Figura 48.51 Maria-preta.

Peloteira, Tomatinho, Cereja-de-natal, Laranjinha-de-jardim *(Solanum pseudocapsicum)*

Toé *(Datura insignis)*

Giesta, Esparto *(Spartium junceum)*

Esporinha, Espora, Esporinha-de-jardim *(Delphinium consolida)*

Flor-das-almas, Senécio, Tasneirinha, Cravo-de-campo, Maria-mole *(Senecio brasiliensis)*

Manifestações Clínicas

As intoxicações agudas por plantas ricas em alcaloides causam sintomas atropínicos ou anticolinérgicos, iniciados logo após a ingestão: pele quente e seca, rubor facial; mucosas ressequidas, causando disfagia e disfonia; irritação conjuntival; hipertermia; taquicardia; acentuada midríase; disúria, algúria, retenção urinária; agitação psicomotora, excitação, movimentos incoordenados; agressividade; distúrbios de comportamento, choro e risos convulsivos e cíclicos; alucinações visuais; depressão de SNC, coma; alterações cardiorrespiratórias e óbito.

Tratamento

As intoxicações atropínicas ou por plantas beladonadas é basicamente suportiva. A fisostigmina seria um antídoto, mas os seus efeitos colaterais não justificam seu uso de rotina. Estabilização cardíaca, monitorização contínua, hidratação adequada são essenciais. A agitação psicomotora extrema pode ser tratada com BZD de ação curta, pois, em fase posterior, as substâncias toxicantes também causam depressão de SNC, associando os riscos de insuficiência respiratória. A hipertermia não responde bem aos antitérmicos e são indicadas medidas físicas como banhos frios e compressas geladas. A retenção urinária pode evoluir para bexigoma, sendo muito desconfortável e piorando a agitação do paciente; se necessário, usar sonda vesical de alívio. Devido ao retardo do esvaziamento gástrico, próprio dessa intoxicação, a lavagem por meio de sonda calibrosa está autorizada até seis horas após a ingestão da planta, desde que observados os cuidados de proteção de VAs e cooperação ou sedação meticulosa do paciente.

Outras Substâncias Psicoativas ou Alucinógenas

Várias espécies vegetais apresentam em sua estrutura substâncias com efeito psicoativo ou alucinógeno, ocasionando no usuário delírios e distúrbios de comportamento. Algumas são conhecidas desde a Antiguidade pelo uso em rituais de magia, pajelança ou cultos religiosos. Outras plantas fazem parte da cultura de grupos isolados ou têm importância médica devido aos acidentes causados pela sua ingestão, principalmente por crianças. Podem ainda ser utilizadas como drogas de abuso para obtenção de efeitos alucinógenos. A seguir, os exemplos mais comuns em nosso meio.

Absinto, Losna *(Artemísia absinthum)*

Pequena erva aromática, comum em hortas e quintais, de odor forte característico e muito amargo. Possui folhas verde-esbranquiçado, com divisões filamentosas. É usada na produção de bebida (absinto), em chás caseiros ou misturada à cachaça. Apresenta vários princípios tóxicos, como a absintina, a anabsintina, santonina e tujona (Figura 48.52).

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Absinto

O contato com a pele pode causar dermatite. A tujona é um estimulante do SNC que, em excesso, ocasiona distúrbios neurológicos como excitabilidade, agitação psicomotora, convulsões e coma ou alterações psíquicas.

É basicamente suportivo e sintomático. Se necessário, sedar com BZD, tendo cuidado es-

pecial na associação com o álcool, que pode potencializar o efeito do medicamento e causar depressão de sensório e dificuldade respiratória; nestes casos, usar também tiamina e soro glicosado hipertônico, de acordo com quadro clínico.

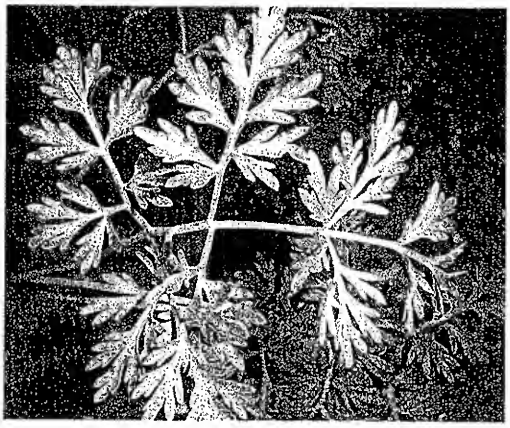


Figura 48.52 Losna.

Coca, Ipadu, Cocaína, Crack, Base, Pasta *(Erythroxylum coca)*

Arbusto frondoso, de até 1,5 metro de altura, comum nas regiões dos Andes, Bolívia, Colômbia, Peru e México. Possui folhas pequenas (5 cm), verde-escuro, ovaladas, de ápice agudo e sabor amargo. As flores são amarelo-alvacento, miúdas, aromáticas, isoladas ou agrupadas. O fruto é carnoso e vermelho. As folhas e a casca contêm vários alcaloides, principalmente a cocaína. Uma das drogas de abuso mais difundidas no mundo atual, a coca tem várias formas de uso – folhas mastigadas ou trituradas e misturadas com cinzas alcalinas, inalação da cocaína industrializada, injeção venosa, base livre, pasta ou *crack* fumado em cachimbos improvisados. A cocaína é composta de uma base nitrogenada, a metilecgonina, e um éster do ácido benzoico; a concentração nas folhas varia em torno de 1%. O crescente número de casos de superdosagem de cocaína, que em nosso meio quase sempre se relaciona à droga industrializada, a gravidade clínica intensificada e as associações com diversos medicamentos tornam este assunto de grande interesse para todo médico emergencista ou atendente de serviços de saúde. Existem ainda os pacientes que ingerem pedras de *crack* para fugir de flagrante policial ou cápsulas de cocaína como forma de tráfico internacional ("mulas").

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Coca

Ver capítulo 22 específico sobre Cocaína e seus Derivados.

Daturas

Ver beladonados (síndromes atropínicas).

Apesar do expressivo número de relatos de intoxicação por chá-de-lírio, não foi encontrada citação de substâncias atropínicas/alucinógenas nessa espécie e vários pacientes, após melhora clínica, identificaram a trombeteira como a planta utilizada na infusão ingerida.

Maconha, Cânhamo, Birra, Diamba, Haxixe, Marijuana, Skunk *(Cannabis sativa L.)*

É uma planta herbácea, de dois a cinco metros de altura, originária da Ásia e difundida por todo o mundo. Pertencem a esse grupo algumas plantas utilizadas na produção de fibras industriais, com baixos teores de substâncias psicoativas. O caule é ereto e delgado. As folhas são finamente recortadas, em segmentos lineares. As flores são unissexuadas, esverdeadas, sendo as femininas axilares, dotadas de pelos secretores de resina. As folhas mais novas e a resina concentram os princípios ativos da planta. A maconha é uma variedade de cânhamo cujo cheiro lembra o do mofo, com odor característico quando queimada. Suas flores e folhas têm ação sedativa, analgésica e antiemética, mas são usadas principalmente como drogas de abuso para obtenção de efeitos narcóticos e alucinógenos. Consumo através de cigarros (fininho, baseado, pacau), pílulas, rapé (pó), pastilhas, bolos, infusões ou folhas mascadas.

O princípio ativo mais importante da planta é o delta-9-tetraidrocarbinol (D9-THC), encontrado em concentrações variadas no vegetal (em torno de 2,5%) e se altera de acordo com o tipo de cânhamo, do local de plantio, clima, grau de maturidade, condições de coleta e manipulação das folhas e flores. Existem espécies híbridas, manuseadas em laboratório com altos teores de canabinoides (*skunk*, *skank* ou supermaconha), com acentuados efeitos tóxicos.

Ocorre a absorção de 10 a 50% da dose inalada; a ação da droga se evidencia em alguns minutos e dura duas a três horas.

O metabolismo do D9-THC é principalmente hepático, havendo formação de derivados canabinoides ativos, de grande afinidade lipídica e

rápida concentração no cérebro e gônadas, que são excretados pelas fezes e urina (Figura 48.53).

Figura 48.53 Maconha. Foto: Arquivo CIATBH.

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Maconha

Ver capítulo 23 Drogas de Abuso.

Cogumelos

Ver seção correspondente.

Noz-moscada *(Myristica fragans houttuyn)*

Trata-se de semente usada como tempero, em doceria e algumas bebidas. São de fácil acesso no comércio, porém com raros casos relatados no CIAT-BH. A substância de mais interesse toxicológico é a miristicina, que sofre metabolização em MMDA (3-metoxi-4,5-metilenodioxianfetamina). Tem sabor forte e a dose alucinógena se aproxima da letal.

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Noz-moscada

Os sintomas têm início cerca de três horas após a ingestão do pó de uma ou mais sementes, com a presença de náuseas, vômitos, tonturas, parestesias, agitação psicomotora, alucinações, taquicardia, hipertensão arterial. Como em outras intoxicações por simpaticomiméticos, pode haver evolução para depressão de sensório, bradicardia, hipotensão, entorpecimento, principalmente nos casos mais graves. Devem ser usados sintomáticos e sedativos de ação curta, de acordo com o quadro clínico. A descontaminação gástrica é indicada até duas horas após a ingestão. O carvão ativado pode ser administrado em doses seriadas com intervalo de quatro horas (por 12 horas). Os sintomas podem persistir por alguns dias.

Papoula, Dormideira *(Papaver sp)*

Planta herbácea, de grandes flores avermelhadas, cujo fruto imaturo concentra uma resina leitosa. Desse látex é extraído o ópio, rico em alcaloides como a morfina e a papaverina. A morfina tem aplicação medicinal, principalmente como analgésico. As intoxicações podem ser acidentais, por erro de dosagem, mas o abuso da droga provoca euforia e, a seguir, sono onírico e responde pelos quadros mais graves (Figura 48.54).

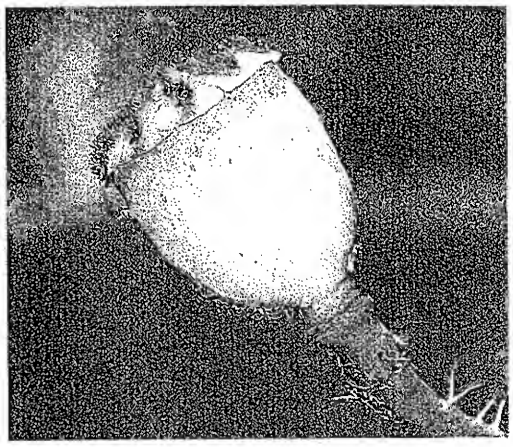


Figura 48.54 Papoula. Foto: Francisco Simão.

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Papoula

Ver capítulo 44 Opioides.

Dama-da-noite *(Cestrum nocturnum)*

Arbusto de porte médio, ramos finos, folhas brilhantes e inflorescências com numerosas flores tubulares, de coloração amarelo-esverdeado, que exalam cheiro agradável, principalmente à noite. Frequente em jardins e quintais. Os frutos e folhas têm propriedades tóxicas. Presença de possíveis alcaloides de efeito anticolinérgico entre as substâncias ativas.

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Dama-da-noite

Em alguns minutos ou horas após a ingestão a vítima inicia quadro de náuseas e vômitos associados ou não à agitação psicomotora, confusão mental e alucinações, cefaleia, midríase, borramento visual.

Sintomáticos, correção de DHE, sedação criteriosa, se necessário. A descontaminação gástrica

geralmente é obtida pelos próprios vômitos da fase inicial da intoxicação.

Outras plantas com possíveis efeitos alucinógenos: armala, arruda africana *(Peganum harmala)*, Caapi *(Banisteria sp)*, cardo-santo *(Argemone mexicana)*, erva-dos-gatos *(Nepeta cataria)*, flor-da-paixão, granadilla, maracujá *(Passiflora incarnata)*, guiné, erva-pipi, teté, gambá, erva-de-alho *(Pteveria alliacea)*, jurema, jurema-preta *(Mimosa hostilis)*, kawa-kawa *(Piper methysticum)*, mandrágora, mandrake *(Mandrágora officinarum)*, maravilha *(Mirabilis jalapa)*, yombina *(Corynanthe yohimbe)*.

Síndromes Complexas ou Plantas com Princípios Ativos não Definidos

Muitas plantas causam quadros toxicológicos complexos, às vezes mal definidos, ou possuem toxinas ainda em estudo. A maioria dos casos tem tratamento sintomático, sem antídotos específicos. Algumas já foram citadas em síndromes especiais. Serão descritas neste tópico espécimes comuns ou de casos registrados no CIAT-BH.

Alamanda, Dedal-de-dama, Santa-maria, Quatro-patacas-amarela *(Allamanda cathartica L.)* e Alamanda-roxa, Alamanda-de-jacobina, Alamanda-cheirosa, Orelia, Rosa-do-campo *(Allamanda blanchetti A. DC.)*

Plantas tipo trepadeiras, comuns em praças e jardins. Têm flores vistosas, em forma de campânula, amarelas, laranjas, róseas ou roxas, conforme a espécie. Existem controvérsias quanto aos princípios ativos tóxicos que apresentam, sendo descritos como saponinas, toxoalbuminas, látex cáustico, glicosídeos cardiotóxicos. O tratamento será suportivo e sintomático, de acordo com os sintomas apresentados. Cuidados especiais em caso de distúrbios cardíacos.

Alecrim-do-campo *(Holocalyx balansae)*

Árvore de porte médio, com densa copa, folhas em forma de penas, encontrada em matas e capões, principalmente de São Paulo ao Rio Grande do Sul. Seu fruto é carnoso, contendo uma a três sementes. Presença de glicosídeos cianogênicos e substâncias fotossensibilizantes em sua composição. Mais importância do ponto de vista veterinário, mas o uso ornamental em praças pode causar intoxicações em crianças.

Azedinha, Trevo-azedo, Azeda-brava, Azeda-do-brejo, Caruru-de-sapo *(Oxalis sp)*

São várias espécies de ervas sem caule, comuns em lugares úmidos ou sombreados como hortas e jardins, que apresentam o oxalato de potássio em sua composição. A ingestão em grandes quantidades pode causar distúrbios gastrintestinais, alterações neurológicas, tetania por hipocalcemia e lesão renal, pela transformação do princípio ativo em ácido oxálico no organismo (Figura 48.55).

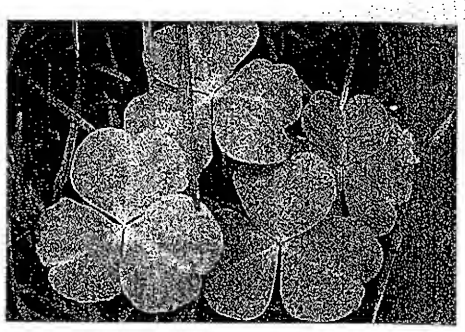


Figura 48.55 Azedinha.

Buchinha-paulista, Abobrinha-do-norte, Cabacinha *(Luffa operculata)*

Trepadeira com folhas pecioladas, reniformes, verde-escuro na parte superior. Tem flores miúdas, amarelo-claro. O fruto é ovoide, pequeno, com interior fibroso e saliências espiniformes seriadas no invólucro e concentra os princípios ativos causadores da intoxicação. Saponinas, glicosídeos, cucurbitacinas e buchinina podem causar vômitos profusos, diarreia intensa, cólicas abdominais, irritação de mucosas e até hemorragia digestiva alta e suas consequências. O fruto é usado como vermífugo, purgativo, emético, no tratamento de sinusite, mas principalmente em tentativas de abortamento, objetivo geralmente não alcançado.

Tratamento da Intoxicação com Buchinha-paulista

A descontaminação gástrica pode ser desnecessária, pela ação emética própria da planta. Administrar sintomáticos, corrigir DHE e possíveis sangramentos gástricos ou de mucosa nasal. Investigar gravidez em pacientes do sexo feminino e complicações decorrentes de outras formas de abortamento associadas.

Café-bravo, Erva-de-rato, Cotó-cotó, Tangará-açu *(Palicourea maragravii)*

Várias plantas tóxicas recebem essa denominação. Trata-se de um arbusto com flores miúdas,

tubulosas, terminais, de coloração variando de amarelo, azul a arroxeado. Princípios ativos seriam saponinas e ácido monofluoracético. Produzem alterações gastrintestinais, neurológicas (convulsões), cardiovasculares (arritmias ventriculares) e hipoglicemia. Têm grande importância veterinária; intoxicações em humanos são raras (Figura 48.56).

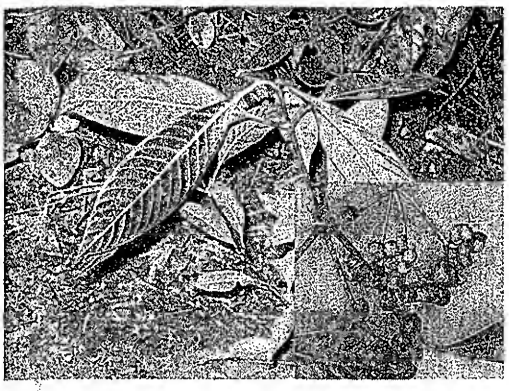


Figura 48.56 Café-bravo. Foto: Profa. Marília Martins de Melo.

Camará, Cambará *(Lantana camara)*

Arbusto bem ramificado, com espinhos. Folhas ovais, ásperas, com cheiro de erva-cidreira. Pequenas flores vermelhas ou amarelas, que originam frutículos escuros, semelhantes a grãos de chumbo de espingarda. Mecanismo tóxico ainda não bem definido. Planta muito comum em pastagens, causando intoxicação no gado (Figura 48.57).

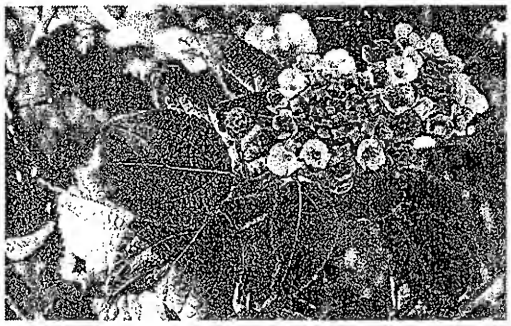


Figura 48.57 Camará.

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Camará

A sintomatologia tem início algumas horas após a ingestão da planta. O paciente pode apresentar náuseas, vômitos, diarreia, fraqueza, letargia, distúrbios respiratórios, midríase e alterações neurológicas como ataxia, hiporreflexia e coma. Posterior exposição ao sol pode provocar fotossensibilização e consequentes lesões cutâneas.

Sem antídotos específicos. Indicados cuidados suportivos e sintomáticos. Esvaziamento gástrico deve ser realizado até duas horas após o acidente, mas como os sintomas podem ser tardios, perde-se essa fase do tratamento. As lesões cutâneas serão abordadas como queimaduras em geral.

Camomila, Camomila-vulgar, Camomila-alemã *(Matricaria chamomilla ou Chamomilla recutita)*

Amplo uso medicinal como calmante e digestivo ou em perfumaria. A existência de alguns derivados cumarínicos em sua composição pode potencializar o efeito da warfarina e causar hemorragias em pacientes com terapia anticoagulante. Também se relata sua interferência no tratamento radioterápico, por ser um antioxidante (Figura 48.58).

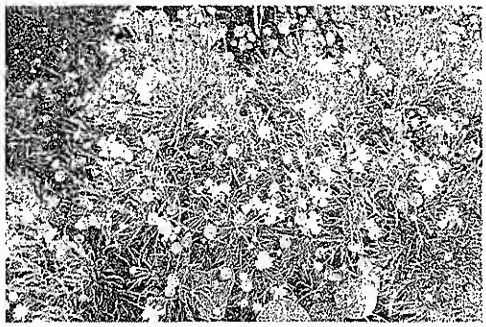


Figura 48.58 Camomila.

Carambola, *Star fruit (Averrhoa carambola)*

Árvore ornamental, de flores miúdas brancas e purpúreas. Os frutos são agridoces, formados por cinco gomos, de cor verde ou amarela e cortados no sentido transversal e parecem uma estrela; são ricos em vitaminas, sais minerais, tanino e ácido oxálico. Apresentam em sua composição uma neurotoxina, ainda em estudos, que age nos pacientes renais, mesmo os pré-dialíticos, podendo levá-los ao óbito (Figura 48.59).

Figura 48.59 Carambola.

Manifestações Clínicas e
Tratamento da Intoxicação por Carambola

Iniciam-se 30 minutos a seis horas após a ingestão da fruta. A princípio o paciente apresenta soluços, vômitos e insônia. A seguir, confusão mental, agitação psicomotora, crises convulsivas subentrantes, distúrbios hemodinâmicos, choque e coma.

Deve ser iniciado imediatamente após a suspeita clínica, com suporte vital, sintomáticos, controle hemodinâmico adequado e início de hemodiálise diariamente, que deve ser mantida por vários dias para evitar o rebote do quadro tóxico.

Charuto-do-rei, Couve-selvagem, Couve-do-mato *(Nicotiana glauca)*

Arbusto ereto, atinge alguns metros de altura e lembra um pé de couve comum. Cresce em barrancos e terrenos baldios. As folhas têm aspecto cordiforme ou ovado, são lisas e suaves ao tato, de coloração mais escura e nervuras menos evidentes que a hortaliça comestível com a qual é confundida. São frequentes os casos de intoxicações coletivas em pessoas da mesma família. As flores são abundantes, grandes, tubulares, branco-esverdeado ou amareladas, em posição terminal. A toxicidade se deve aos alcaloides concentrados nas folhas, como a anabasina, similar à nicotina, que estimulam diretamente os gânglios do SNC simpático e parassimpático (efeito colina), seguindo-se de bloqueio e despolarização persistentes (Figura 48.60).

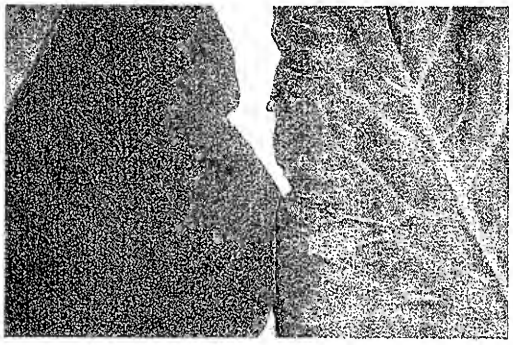


Figura 48.60 Couve-selvagem à esquerda e couve hortaliça à direita.

Manifestações Clínicas e
Tratamento da Intoxicação por Charuto-do-rei

Os sintomas são rápidos, começando em 15 a 60 minutos após a ingestão da planta. Inicialmente aparecem náuseas, vômitos persistentes, cefaleia e fraqueza muscular generalizada. Podem cursar ainda disartria, ptose palpebral, estrabismo, turvação visual, diarreia profusa e consequente DHE, distúrbios cardiorrespiratórios, hipotensão grave, diminuição do sensório, parestesias e paresia, evoluindo até insuficiência respiratória por paralisia muscular. Os vômitos precoces melhoram o prognóstico, pois efetuam o esvaziamento gástrico e reduzem a absorção do agente tóxico. O quadro clínico lembra o botulismo, que é causado pelo bacilo Gram-positivo *Clostridium botulinum*, contaminante de alimentos, especialmente enlatados. Mas, na infecção botulínica, os sintomas são mais tardios, cerca de duas horas após a refeição. Na dúvida, sempre questionar sobre ingestão de plantas e/ou enlatados nas últimas horas.

Baseia-se no uso de sintomáticos e na assistência ventilatória. Se necessário, proceder à intubação orotraqueal e internar em unidade de terapia intensiva. Os efeitos tóxicos da planta duram em torno de 12 horas.

Cicuta, Funcho-selvagem *(Conium maculatum)*

Planta herbácea, comum em hortas e lugares úmidos. Ramagem frágil, às vezes se parece com a salsa usada como tempero, mas pode também ser confundida com o funcho. O caule é recoberto por um pó arroxeado e as folhas têm odor desagradável, associado à urina de rato. Os princípios ativos presentes seriam alcaloides tóxicos, como a coniína (Figura 48.61).

Figura 48.61 Cicuta. Foto: Profa Marília Martins Melo.

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Cicuta

A ingestão da planta produz sialorreia, náuseas, vômitos, hipertensão arterial, distúrbios neurológicos (fraqueza muscular, hipertonia, paralisias, convulsões e coma) e psíquicos (delírios, alucinações), além de alterações renais (oligúria, anúria). A morte pode ocorrer por insuficiência respiratória, devido à paralisia diafragmática.

Usar sintomáticos e manter cuidados suportivos. Em caso de convulsões, administrar BZD. Intubação orotraqueal na insuficiência respiratória. Correção de DHE.

Comandaíba, Feijão-de-árvore *(Sophora tomentosa)*

Planta leguminosa de flores amarelas, em cachos e frutos longos. O princípio tóxico é a citisina, um alcaloide de efeitos semelhantes ao da nicotina, causando distúrbios gastrintestinais, hipertermia, depressão respiratória, distúrbios neurológicos (alucinações, paralisias musculares, convulsões e coma).

Curare *(Strychnos toxifera)*

Planta utilizada por indígenas no preparo de flechas envenenadas para a caça. Deu origem aos atuais relaxantes musculares sintéticos. Seu efeito principal é a paralisia, com particular acometimento respiratório.

Cica *(Cycas sp)*

Espécie de palmeira que possui em sua composição aminoácidos neurotóxicos e irritantes de mucosa gastrintestinal. Na ingestão crônica, pelo efeito cumulativo das toxinas, ocasiona sintomas similares aos da esclerose lateral amiotrófica e do mal de Alzheimer.

Erva-de-santa-maria, Quenopódio, Ambrósia, Erva-de-bicho, Lombrigueira, Mastruço *(Chenopodium anthelminticum)*

Erva de até 30 cm de altura, de odor desagradável, flores miúdas, amarelas. O uso de seu óleo como anti-helmíntico em doses excessivas ou de infusões caseiras pode causar graves intoxicações, principalmente em crianças. Entre as várias substâncias tóxicas destacam-se óleos essenciais como a quenopodina.

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Erva-de-santa-maria

Causam sintomas gastrintestinais graves e consequente DHE, distúrbios neurológicos (cefaleia, torpor, convulsões, coma), alterações cardiorrespiratórias. Tem efeito cumulativo no organismo, levando a quadros de disfunção hepática e renal.

Medidas suportivas e sintomáticas. Indica-se descontaminação gástrica até duas horas após ingestão da planta.

Ervilha-de-cheiro, Ervilha-doce *(Lathyrus odoratus)*

Planta leguminosa ornamental com flores em tons variados e um fruto semelhante à ervilha comestível. A ingestão causa uma síndrome denominada latirismo, que se manifesta por desnutrição, distúrbios neuromusculares e ósseos, como no escorbuto. O tratamento é suportivo.

Esporinha-de-jardim *(Delphinium ajacis)*

Mais importância veterinária. A intoxicação pode levar à queimação e parestesias de boca e garganta, progredindo até asfixia, distúrbios cardíacos, neurológicos e miose (inicial). Tratamento suportivo.

Ficus, Árvore-da-borracha, Borracheira, Falsa-seringueira, Figueira-branca *(Ficus elástica)*

Árvore de grande porte, folhas elípticas de até 40 cm de comprimento, comum em parques e na arborização de ruas. Quando cortada, a planta exibe um látex pegajoso e esbranquiçado que pode causar irritação de pele, mucosas e vias aéreas.

Fumo, Petuma, Tabaco, Fumo-bravo *(Nicotiana sp)*

Existem várias espécies, algumas de mais interesse comercial, outras consideradas ornamentais. Plantas herbáceas de até três metros de altura, de folhas grandes, elípticas ou ovaladas, flores terminais, cilíndricas, esverdeadas ou róseas. As principais substâncias tóxicas são a anabasina e a nicotina, em concentrações variáveis no vegetal de acordo com a espécie e fatores climáticos.

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Tabaco

Descritos casos de intoxicações de trabalhadores em indústrias de inseticidas à base de

nicotina ou de fábricas de cigarros e charutos. Também podem ser acometidos agricultores de plantações de tabaco, crianças que ingerem preparados caseiros com fumo, usados como inseticidas, ou tabagistas que abusam de cigarros, rapé ou fumo mascado. O quadro clínico inclui náuseas, vômitos, sudorese, tonturas, arritmias cardíacas, paralisias, inclusive da musculatura respiratória. Ver mais detalhes e tratamento em charuto-do-rei.

Erva-de-São-João *(Hypericum perforatum L.)*

Apresenta flores miúdas e amarelas. O nome, às vezes, é associado a outra planta, o cipó-de-são-joão. Uso difundido como antidepressivo. Princípio ativo é a hipericina. O excesso pode levar a uma síndrome serotoninérgica. Pode causar fotossensibilização e alterar o metabolismo hepático de alguns medicamentos.

Giesta, Esparto *(Spartium junceum)*

Planta ornamental de flores amarelas, vistosas e perfumadas, muito comum em jardins. Apresentam o alcaloide citisina, que pode ocasionar distúrbios gastrintestinais, vertigens e asfixia por paralisia bulbar.

Ginkgo biloba *(Ginkgo biloba L.)*

Usado principalmente por pessoas idosas para melhorar fluxo sanguíneo cerebral. Podem interagir com vários medicamentos, como o AAS e warfarinas, aumentando a possibilidade de sangramentos. Intoxicações causam, também, distúrbios gastrintestinais e convulsões. Há relato do emprego de piridoxina, EV, como antídoto.

Guiné, Erva-pipi, Tetê, Gambá,
Amansa-senhor, Erva-de-alho *(Petiveria alliacea)*

Planta de folhas verde-escuro e brilhantes, inflorescências terminais ou axilares, de até 15 cm de comprimento, como finas espigas. Tem várias substâncias tóxicas, entre elas a pitiverina. Uso difundido, quando relacionado a superstições. A ingestão pode causar distúrbios neurológicos, insônia, agitação psicomotora, alucinações, abortamento e, talvez, hipoglicemia. O uso crônico leva a estado de apatia intensa, paresias e paralisias (Figura 48.62).

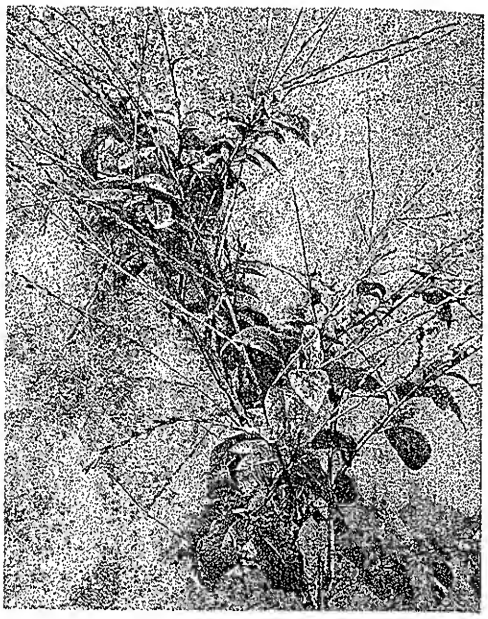


Figura 48.62 Guiné.

Jaborandi *(Pilocarpus jaborandi)*

Existem algumas espécies semelhantes em composição química. É nativo da região norte brasileira e do cerrado. Folhas exalam odor agradável quando maceradas. Possui diversos princípios ativos, entre eles a pilocarpina, fonte natural de alcaloide importante para uso medicinal, principalmente em Oftalmologia.

Manifestações Clínicas e
Tratamento da Intoxicação por Jaborandi

A pilocarpina produz efeitos colinérgicos, com hipersecreção de glândulas exócrinas (sialorreia, sudorese, etc.), relaxamento de esfíncteres, broncoespasmo, arritmias cardíacas, miose.

Medidas suportivas e sintomáticas, assistência cardiorrespiratória adequada. Neste caso existe um antídoto, que é a atropina, na dose de 0,5 mg/dose no adulto, até de 4/4 horas, de acordo com o quadro clínico.

Mulungu, Murungu, Macaranduba, Corticeira,
Suína, Crista-de-galo, Flor-de-coral *(Erytrina crista)*

Árvore de tronco tortuoso, com espinhos e que aprecia lugares úmidos. Suas flores têm a face superior vermelha e a inferior rosada e os

frutos em forma de vagem. Possui alcaloides semelhantes ao curare.

Nogueira-do-Iguape *(Aleurites moluccana)*

Árvore de grande porte, tronco liso, flores alvas, miúdas, nas pontas dos ramos, frutos em forma de nozes, com cerca de 5 cm, levemente sulcados, contendo duas sementes de alto teor de óleos usados nas indústrias de combustíveis, lubrificantes, tintas e velas. O princípio ativo ainda não é bem conhecido, mas se assemelha a toxoalbuminas e saponinas.

Manifestações Clínicas e Tratamento da Intoxicação por Nogueira-do-Iguape

Hipersensibilidade cutânea, irritação de mucosa oral, distúrbios gastrintestinais graves, alterações neurológicas (parestesias, cefaleia), midríase e hipertermia.

Suportivo e sintomático. Ver mais detalhes em mamona.

Ruibarbo *(Rheum rhabarbarum L.)*

Apresenta ácido oxálico em sua composição. Pode causar hipocalcemia e tetania. Entra na composição de um pó usado em chupetas para aliviar cólicas de bebês.

Samambaia *(Pteridium aquilinum (L.) Kuhn)*

Intoxicações agudas em humanos são pouco relatadas; descreve-se a possibilidade de uma síndrome grave, com quadro de febre, letargia e sangramentos. Estudos indicam possível relação com o desenvolvimento de CA de estômago (no Japão) e bexiga (Irlanda). O broto da planta é bastante consumido em regiões rurais; o cozimento parece reduzir o efeito tóxico. Tem grande importância veterinária.

Vinca, Beijo, Pervinca, Erva-da-Inveja, Maria-sem-vergonha, Boa-noite *(Vinca rósea L.)*

Planta rústica, muito frequente em jardins, com flores róseas ou brancas, delicadas. Relata-se a presença de vários alcaloides em sua composição, causadores de vasodilatação, vermelhidão da pele e hipotensão. Vincristine é um princípio ativo similar à colchicina, citotóxico, capaz de inibir a formação microtubular. Tratamento sintomático e suportivo, com monitorização rigorosa da pressão arterial (Figura 48.63).

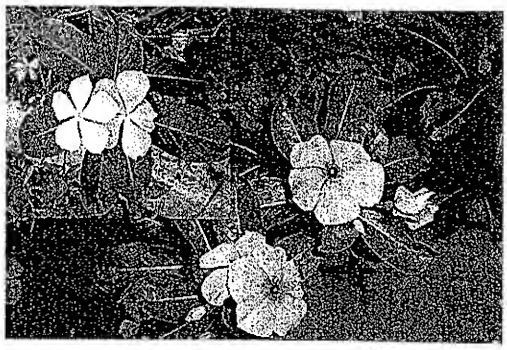


Figura 48.63 Vinca.

COGUMELOS

Os cogumelos são tradicionalmente estudados em botânica, mas pertencem a um reino de linha evolutiva diferente das plantas, das algas e dos animais, o reino *fungi*. Calcula-se a existência de 77.000 espécies de fungos conhecidas e muitas outras ainda não catalogadas.

São organismos simples, unicelulares (como as leveduras) ou filamentosos, essencialmente terrestres e que não formam tecidos. Algumas vezes, apresentam características existentes nos animais, como o revestimento celular de quitina; armazenamento de glicogênio como reserva, em vez de amido. Não possuem clorofila ou pigmentos fotossintéticos, nutrindo-se através da incorporação de nutrientes da matéria orgânica, sendo então denominados heterótrofos. Alguns são sapróbios, pois se alimentam de organismos mortos, outros parasitos e também existem os que estabelecem relações simbióticas mutualísticas com algas verdes e cianobactérias (líquens) ou com as raízes de plantas (micorrizas). Eles podem ser chamados de decompositores da biosfera e nesse processo liberam dióxido de carbono para a atmosfera e compostos azotados no solo, realizando, assim, a reciclagem da matéria orgânica. Geralmente são notados quando frutificam, em forma de bolor ou de cogumelos. Os fungos podem ser agrupados em três grandes divisões:

- **divisão zygomycota**: maioria vive sobre a matéria orgânica em decomposição no solo; alguns são parasitos de plantas e insetos ou causam infecções graves nos animais domésticos e nos homens.
- **divisão ascomycota**: são fungos familiares e economicamente importantes. Representam o grupo os bolores verde-azulado, vermelhos e marrons; alguns causadores de doenças vegetais graves

e também leveduras, trufas, fermentadores de vinhos, cervejas e pães, além de patógenos humanos (candidíase, criptococose).

- **divisão basidiomycota**: os basidiomicetos formam o grupo de fungos mais conhecidos e a maioria dos macroscópicos, como os cogumelos comestíveis e os venenosos, as orelhas-de-pau e vários fitopatógenos (ferrugem e carvões), entre outros.
- **deuteromicetos**: são fungos não pertencentes às divisões citadas, com estreita relação com os humanos. Existem alguns fitopatógenos, outros utilizados na produção de queijos especiais ou na fermentação da soja ou de antibióticos como a penicilina. Fazem parte do grupo os causadores de dermatofitoses (tineas), formadores de aflatoxina (carcinogênica) e de novas doenças oportunistas em imunossuprimidos.
- **protistas**: organismos que faziam parte do estudo dos fungos pertencem agora a este grupo. Alguns são fitopatógenos ou parasitos de moscas; terrestres ou aquáticos e todos heterotróficos.

Além de seu notável papel na natureza, os fungos também são utilizados como alimentos, seja em culinária ou agente levedante de pães, na fermentação de vinhos, cervejas e molhos, na indústria de queijos e outros laticínios. Além dessas funções, têm largo emprego na indústria farmacêutica; úteis também na produção de detergentes, no controle de pragas e ervas daninha.

Mas os fungos podem trazer sérios prejuízos para o homem, pois sua ação enzimática intensa causa danos em praticamente todos os substratos encontrados, como tecidos, tintas, papéis, combustíveis, madeiras, filmes, isolantes de fios, etc. Atacam também os alimentos, como carnes, pães, frutas, verduras e legumes ou grãos e produzem toxinas contaminantes, as aflatoxinas, de alto poder carcinogênico. Os fungos fitopatogênicos destroem plantações, por exemplo, a ferrugem dos cafeeiros. Os cogumelos tóxicos causam diversos e graves problemas de saúde nos homens e animais domésticos, além das micoses e micotoxicoses.

COGUMELOS TÓXICOS

No Brasil os estudos, referências ou experiência clínica nesse assunto são escassos, diferentemente na Europa. Os casos relatados geralmente se relacionam ao uso de cogumelos como alucinógenos. A identificação da espécie é dificultada tanto pela tentativa de ocultar o ato de abuso de droga, como pela falta do exemplar para pesquisa e o frequente desconhecimento do assunto.

As síndromes causadas pelas intoxicações por cogumelos são variadas e complexas. A toxicidade do fungo varia de acordo com as condições do solo e clima, sensibilidade individual, uso prévio e efeito cumulativo, maturidade da planta, exposição ao calor, idade do paciente (crianças são mais susceptíveis), processamento culinário realizado e o tempo de latência dos sintomas. Ingestão é a forma de uso mais comum nessas intoxicações. Manifestações gastrintestinais ocorrem com frequência nesses casos. Algumas toxinas são termoestáveis e resistem ao ressecamento; outras são hidrossolúveis ou inativadas pelo cozimento.

Costuma-se dividir as síndromes ocasionadas pela intoxicação por cogumelos em grupos de acordo com o tempo de aparecimento dos sintomas (tempo de latência), além do quadro clínico e das espécies causadoras dos distúrbios.

Síndromes de Latência Curta

O intervalo entre a ingestão do cogumelo e o início de sintomas é menor que cinco horas. O atendimento precoce e efetivo se traduz em bom prognóstico.

Síndrome Gastrintestinal

- **principais gêneros**: *Boletos, Russula e Tricholoma.*
- **princípio ativo**: não identificado; é termolábil.

Sintomas iniciam-se entre uma e três horas após a ingestão. Tratamento sintomático e suportivo, em ambiente hospitalar por dois a três dias; bom prognóstico.

Síndrome Muscarínica

- **principais gêneros**: *Inocybe, Clitocybe e Dealbata* (Figura 48.64).
- **princípio ativo**: muscarina; toxina termoestável.

Sintomas semelhantes à intoxicação por anticolinesterásicos ou efeitos colinérgicos. Tratamento suportivo; o antídoto usado é a atropina; ver intoxicação por organofosforados.

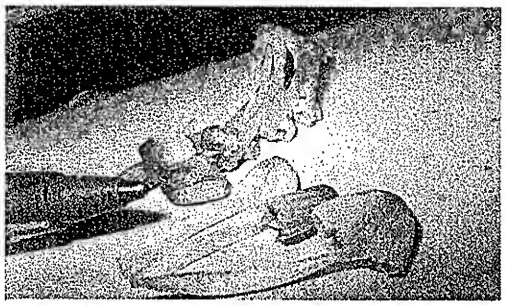


Figura 48.64 *Inocybe.*

Síndrome Atropínica ou Panterínica

- **principais gêneros:** *Amanita muscaria e Amanita pantherina.*
- **princípio ativo:** toxinas psicoativas derivadas do ácido ibotênico, entre outras.

Os sintomas tem início rápido (cerca de uma hora) simulando intoxicação atropínica, mas sem relato de alucinações. Podem ocorrer rebaixamento do sensório e convulsões. A remissão se dá em algumas horas. Tratamento suportivo; sedativos da ação curta, se necessário (Figuras 48.65 e 48.66).

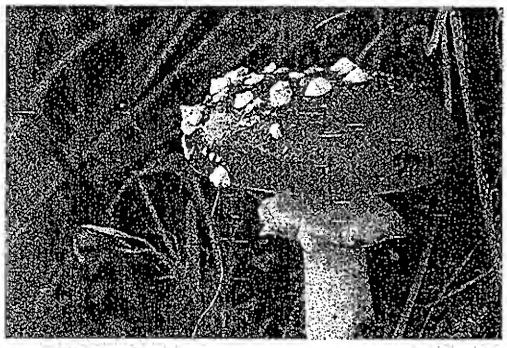


Figura 48.65 *Amanita sp.* Foto: Dan Meam.

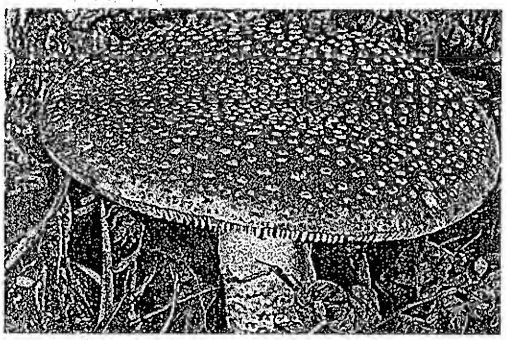


Figura 48.66 *Amanita pantherina.* Foto: Arquivo CIATBH.

Síndrome Psicodisléptica ou Alucinógena

- **principais gêneros:** *Psilocybe, Streptaria e Conocybe* (Figura 48.67).

Figura 48.67 *Psilocybe ceres.*
Foto: Dan Meam.

- **princípio ativo:** a toxina psicoativa mais atuante é a psilocibina; hidrossolúvel, termo estável e resistente ao ressecamento.

Sintomas iniciam-se em 20 a 30 minutos após a ingestão, intensificam-se em uma a duas horas e duram até quatro horas, culminando em quadro de fadiga, cefaleia e mialgia. Dose tóxica é de 4 a 7 mg. As manifestações são distúrbios psíquicos e sensoriais, rubor facial, sudorese e nos casos graves, hipertermia, convulsões e coma. Tratamento é sintomático e suportivo, em ambiente hospitalar por um mínimo de seis horas.

Síndrome Copriniana

- **principal gênero:** *Coprinus atramentarius.*
- **princípio ativo:** coprina; interfere na metabolização do etanol, com aumento na produção de acetaldeído, levando ao chamado efeito dissulfiram.

Sintomas aparecem duas horas após a ingestão concomitante de álcool, podendo causar náuseas, vômitos, rubor facial, parestesias, sudorese, hipertermia, cefaleia, hipertensão arterial, arritmias cardíacas e distúrbios do comportamento. Efeitos podem durar até três dias. Tratamento visa à correção de DHE, à redução da temperatura corporal por medidas físicas e à sedação, se necessário, com BZD; orientar para evitar alcoólicos nos dias subsequentes.

Síndromes de Latência Longa

Os sintomas iniciam-se de seis a 40 horas após a ingestão do cogumelo. Geralmente causam quadros mais graves, alguns de prognóstico reservado.

Síndrome Faloidiana ou Hepática ou Hepatonefrítica

- **principais gêneros:** *Amanita phalloides* e congêneres (Figura 48.68).

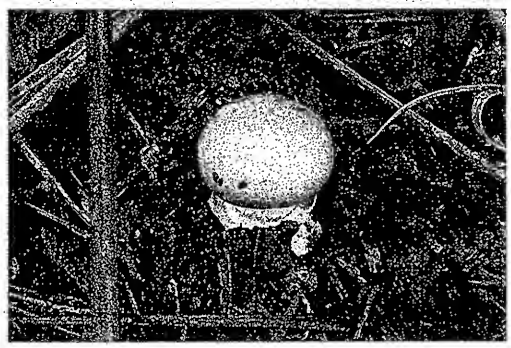


Figura 48.68 *Amanita phalloides.*
Foto: Dan Meam.

- **princípios ativos:** amatoxinas, principalmente; termoestáveis e resistentes ao ressecamento; por causarem intoxicações muito graves e mesmo fatais, são denominados assassinos-verdes ou taça-da-morte; às vezes pode ser isento de cor e confundido com espécie comestível.

Os sintomas surgem 12 a 40 horas após a ingestão. Inicialmente ocorrem náuseas, vômitos e diarreia. Depois de aparente melhora, evidenciam-se os distúrbios hepáticos graves (hepatomegalia, icterícia, alterações da coagulação, hipoglicemia) e acometimento renal e neurológico (sonolência, tremores, delírio e coma). Exames de função hepática, renal e coagulação alterados, podendo evoluir para a insuficiência desses órgãos e encefalopatia hepática. A letalidade é alta. Tratamento suportivo e sintomático, com vigorosa correção de DHE, uso de vitamina K e plasma fresco para corrigir sangramentos. Estudos revelam a eficiência no uso da silibinina (componente do fitoterápico silimarina), de penicilina cristalina e de N-acetilcisteína em alguns casos de dano hepático grave. A insuficiência instalada merece avaliação de transplante precoce. Normalmente os pacientes necessitam de acompanhamento em CTI.

Síndrome Giromitriana ou Hemolítica

- **principal gênero:** *Gyromitra esculenta* (Figura 48.69).

Figura 48.69 *Gyromitra esculenta.* Foto: Arquivo CIATBH.

- **princípio ativo:** giromitrina; hidrolisável e termolábil.

Sintomas em torno de oito horas após a ingestão, como náuseas, vômitos, fadiga e cefaleia. Pode haver evolução para hepatomegalia, icterícia, distúrbios neurológicos (ação sobre a piridoxina) e hemólise. Tratamento suportivo e sintomático; se indicado, usar piridoxina (25 mg/kg, até 15 a 20 g/dia em adultos)

Síndrome Cortinariana ou Renal

- **principais gêneros:** *Cortinarius orellanus* e congêneres (Figuras 48.70 e 48.71).

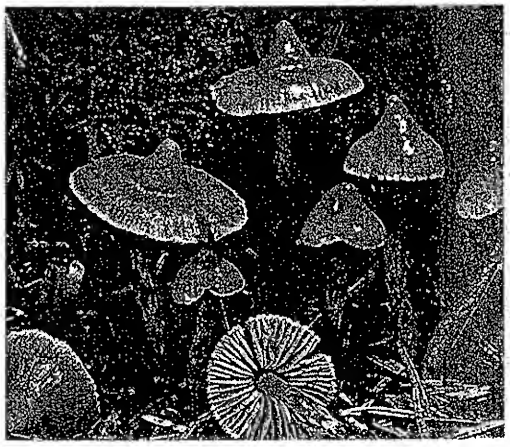


Figura 48.70 *Cortinarius obtusus.* Foto: Arquivo CIATBH.

Figura 48.71 *Cortinarius caerulescens*. Foto: Arquivo CIATBH.

- **princípios ativo:** orelina e orelamina, de efeitos similares aos do herbicida Paraquat.

Sintomas são de início tardio. Com 36 horas de ingestão aparecem distúrbios gastrintestinais associados a cefaleia e mialgia. As lesões renais têm evolução crônica e irreversível, traduzidas por glomerulonefrite e fibrose renal. Tratamento suportivo e sintomático na fase aguda, com especial atenção para correção de DHE. Na insuficiência renal instalada com repercussão sistêmica (hipercalemia, hipervolemia ou uremia), está indicado o uso de métodos dialíticos adequados.

O diagnóstico diferencial do micetismo é apresentado na Figura 48.72.

PREVENÇÃO DE ACIDENTES COM COGUMELOS TÓXICOS

Como se pode observar, esses acidentes podem ser graves, causar sequelas ou levar a óbito. O princípio básico da prevenção é não ingerir um produto sem a certeza de que é comestível. Recomenda-se ainda o cozimento do cogumelo em água com vinagre (toxinas hidrossolúveis ficarão no líquido de cocção a ser desprezado). Quanto ao tratamento, lembrar sempre de tratar o paciente, e não o veneno.

INTOXICAÇÕES POR MICROFUNGOS OU MICOTOXICOSES

A ingestão de grãos contaminados por microfungos sintetizadores de toxinas pode causar graves distúrbios no organismo de humanos ou animais, seja de forma aguda ou crônica. O conhecimento e o estudo desses casos têm muita importância econômica e social, por atingirem, geralmente, grandes grupos populacionais e gerarem representativas perdas financeiras. Alguns relatos históricos de surtos de intoxicação por microfungos são famosos, como no Japão (arroz), na Rússia (trigo) e na Irlanda (batata). Em 1960, uma remessa de ração brasileira para a Inglaterra, contaminada pelo *Aspergillus flavus* (produtor de aflatoxina), causou a morte de cerca de 100 mil aves em três meses. As principais micotoxicoses, seus agentes causadores e os efeitos tóxicos podem ser observados no Quadro 48.13.

As micotoxicoses ou intoxicações causadas por microfungos variam de acordo com a região, os hábitos alimentares de cada povo, as técnicas agrícolas empregadas, o sistema de armazenamento dos grãos, os fatores climáticos, como temperatura e umidade, e a manipulação industrial dos alimentos. É essencial adequado e rigoroso controle de qualidade na produção de grãos, cereais e derivados. Além das rações, alimentos de origem animal, como leite e mel, podem ser contaminados por metabólitos tóxicos da aflatoxina. Existem relatos de hepatite aguda associada ao uso de tais alimentos, mas as lesões crônicas têm mais relevância, variando de neuro, hepato ou nefrotoxicidade até carcinogênese. A cocção e a pasteurização não inativam a toxina, mas a torrefação parece reduzi-la.

PREVENÇÃO DAS MICOTOXICOSES

Nesse tipo de intoxicação, a prevenção é o único tratamento eficaz. Alguns cuidados básicos devem ser constantes, como não ingerir alimentos com bolor (exemplo, amendoim); evitar fermentos de preparo doméstico (para confecção de queijos, molho de soja, etc.); procurar consumir grãos, sementes, cereais e derivados de boa procedência, inspecionados, testados e identificados como não portadores de toxinas.

A Figura 48.73 apresenta o fluxograma que deve servir de orientação para a abordagem inicial ao paciente intoxicado por plantas.

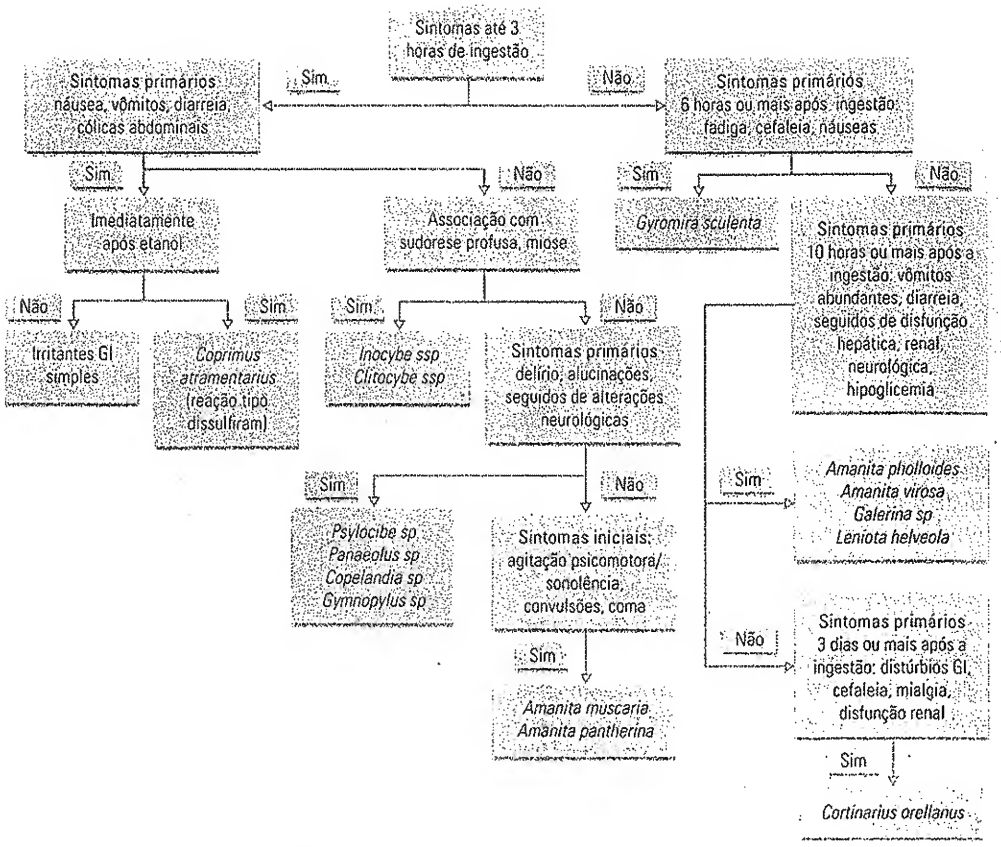


Figura 48.72 Diagnóstico diferencial no micetismo.

Quadro 48.13 Principais micotoxicoses, agentes causadores e efeitos tóxicos

Fungo	Vegetal contaminado	Toxina	Efeitos tóxicos
Claviceps purpurea	Centeio, cevada	Alcaloides do ergot	Ergotismo circulatório (gangrena de extremidades) e neurológico (convulsões)
Aspergillus flavus *Aspergillus parasiticus*	Amendoim, castanha-do-Pará, caroço de algodão	Aflatoxinas	Hepatite, cirrose, degeneração hepática, hepatomas
Aspergillus ochraceus *Penicillium viridicatum*	Trigo, milho, arroz, cevada, sorgo	Ocratoxinas	Hepatotóxico e nefrotóxico
Fusarium sp	Cereais, aipo	Fusarina	Distúrbios hemorrágicos de pele e mucosas, artropatia crônica
Penicillium rubro	Milho	Rubratoxina	Sialorreia, eritemas, distúrbios hepáticos, renais, neurológicos
Penicillium islandicum	Arroz	Luteosquirina	Degeneração hepática, cirrose, hepatomas
Aspergillus versicolor *Aspergillus sp*	Trigo, arroz, café, amendoim	Sterigmatocistina (semelhante a aflatoxina B_1)	Hepato, neuro e cardiotoxidade, carcinogênese
Stachybotrys atra	Feno, cereais	Desconhecida	Irritação de mucosa oral e nasal, febre, leucopenia, distúrbios hemorrágicos, linfoadenopatia

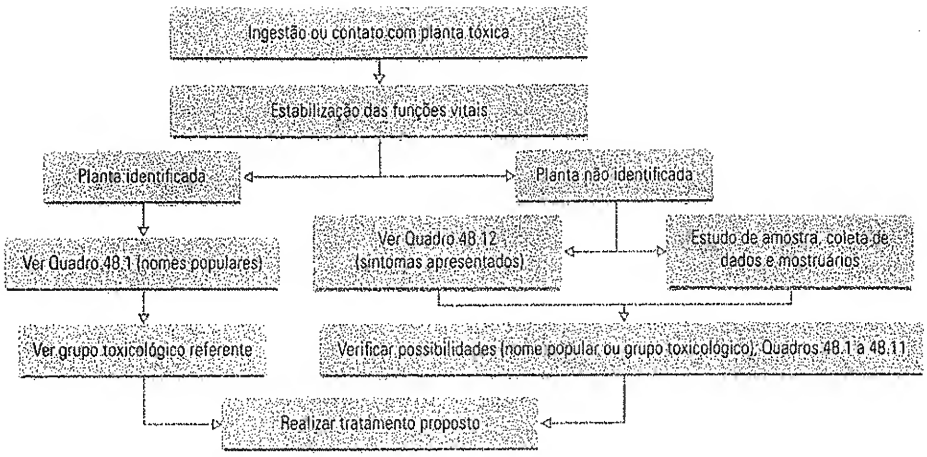


Figura 48.73 Atendimento do paciente intoxicado por planta.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa, R.R.; Silva, J.P.; Rodrigues Filho, M.; Soto-Blanco, B. Plantas de Interesse Agropecuário – importância e forma de estudo. *Acta Veterinária Brasileira* v. 1, p. 1-7, 2007.
2. *Chá de Graviola cura o câncer?* Disponível em: www.quatrocantos.com/.../133_graviola.htm. Acesso em: 20/05/2011
3. *Jatropha gossypiifolia*. Disponível em: www.inchem.org/documents/pims/plant/jgossyp.htm. Acesso em: 11/01/2011
4. Lewis S. Nelson, *et al. Handbook of poisonous and injurious plants*. Segunda edição, Nova Iorque, Editora Springer, 2007, 340p.
5. Lorenzi, H. el al. *Plantas medicinais no Brasil – Nativas e exóticas*. 2ª edição, Nova Odessa, S.P., Editora Plantarum, 2002, 512p.
6. Marono, R. *Plantas Tóxicas*. Disponível em: http://aquabiotech2.tripod.com/id5.html. Acesso em: 04/02/2011
7. Matossian, M. K. *Poisons of the past: Molds, Epidemics, and History*. Primeira edição, Yale, Editora: Yale University Press, 1989.
8. Neto MM, da Costa JA, Garcia-Cairasco N, *et al.* Intoxication by star fruit (Averrhoa carambola) in 32 uraemic patients: treatment and outcome. Nephrol Dial Transplant. 2003 Jan;18(1):120-5.
9. Oliveira, F. Q.; Gonçalves, L. A. Conhecimento sobre Plantas medicinais e Fitoterápicos e Potencial de Toxicidade por Usuários de Belo Horizonte, Minas Gerais.
10. Oliveira, P. Artigo de revisão: Intoxicação por ingestão de cogumelos. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, Universidade de Évora, v.16, n. 4, p. 257-63, out-dez, 2009.
11. *Plantas Tóxicas*. Disponível em: http://www.esalq.usp.br/siesalq/pm/toxica.pdf. Acesso em: 20/05/2011
12. Raven, P.H.; Evert, R. F.; Eichhorn, S. E.*Biologia Vegetal*. Quinta Edição, São Paulo, Editora Guanabara-Koogan1996, 728p.
13. *Revista Eletrônica de Farmácia*, Goiás, v. 3, n 2, p. 36-41, 2006.
14. Revista Paraense de Medicina, Pará: Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, v. 15(2), abril-junho, 2001.
15. Simões, C. M. O. (ORG); Petrovick, P. R. *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. 2.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade UFRGS / Editora da UFSC, 2001. 821p.
16. Souza, P. M.;Gradim, M.; Barcellos, N.M. Interação Medicamentosa entre Varfarina e Matricaria chamomilla. Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde – *Farmácia Clínica/ Hospitalar*. Brasília, dez. 2006.
17. Souza, P.M. *et al.* Intoxicação com carambola (Averrhoa carambola) por pacientes renais crônicos. Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde – *Farmácia Clínica/ Hospitalar*. Brasília, out, 2006.
18. *The Fifth Kingdon*. Micologue Publications. Disponível em: http://www.mycoloq.com/fifthoc.html. Acesso em: 04/02/2011
19. *The Health Sciences Institute*. Disponível em: www.hsibaltimore.com. Acesso em: 16/03/2011
20. Tokarnia, C.H.; Dobereiner, J.; Peixoto, P.V. *Plantas Tóxicas do Brasil*. Editora Helianthus, Rio de Janeiro, 2000, 320p.
21. Vidal, W. N.; Vidal, M.R.R. Botânica – Organografia – Quadros Sinóticos Ilustrados de Fanerógamos. Quarta Edição, Viçosa, Editora UFV, 2007.

A
fat
tên
ref
e c
dec
ger
ent
e t
tul
de
co

fre
Al
o p
qu
tra
ser
ext
fre
é i
des

80
po
ass
me
dá
mi

P

Profilaxia da Raiva Humana e Cuidados com Mordeduras de Animais

49

Délio Campolina
Frederico Figueiredo Amâncio

A opção por abordar o tema profilaxia da raiva humana em um capítulo deste livro deve-se ao fato de que alguns centros de informação e assistência toxicológica e unidades de emergência são referências para administração de soro antirrábico e comumente orientam os cuidados diante de mordeduras animais. Muitas mordeduras e picadas exigem diagnóstico diferencial, muitas vezes difícil, entre acidentes com animais peçonhentos ou não e transmissores do vírus da raiva. Assim, neste capítulo será tratado o manejo de acidentes decorridos de mordeduras, com ênfase nos cuidados básicos com o ferimento e a profilaxia da raiva humana.

As mordeduras humanas e animais são causas frequentes de atendimentos em unidades de saúde. Além dos riscos diretos secundários ao ferimento, o profissional de saúde deve tomar as medidas adequadas para prevenção do tétano, da raiva e de outras infecções secundárias. Os ferimentos podem ser especialmente graves em crianças devido à extensão e localização das lesões e acometimento frequente da cabeça e face. Além do dano físico, é importante salientar que, não raro, o agredido desenvolve quadro de estresse pós-traumático.

Mordeduras caninas constituem cerca de 80% dos acidentes, seguidas por lesões causadas por gatos e mordeduras humanas. A morbidade associada ao ferimento é ocasionada principalmente pelo trauma direto e às infecções secundárias. No Quadro 49.1 observa-se de forma resumida a abordagem sistematizada às mordeduras.

Quadro 49.1 Abordagem dos acidentes causados por mordeduras

1	Limpeza e cuidados diretos com o ferimento
2	Avaliar profilaxia da raiva humana
3	Avaliar profilaxia do tétano
4	Avaliar antibioticoprofilaxia

MANEJO INICIAL DO FERIMENTO

Limpeza da lesão e irrigação com soro fisiológico, assim como o debridamento de material necrótico ou tecidos desvitalizados, são os principais fatores associados à redução do risco de infecção. O ferimento deve ser lavado imediatamente com água e sabão ou outro detergente no local do acidente. Em unidades de saúde a limpeza deve ser repetida. As lesões devem ser limpas com iodo povidine ou outro antisséptico que inative o vírus da raiva como digluconato de clorexidina ou álcool iodado. Essas substâncias deverão ser utilizadas apenas uma vez, no primeiro atendimento. Posteriormente, a região deve ser novamente irrigada com soro fisiológico. A limpeza deve ser cuidadosa, para evitar aumento do dano tecidual. Em caso de contato da mucosa ocular com material potencialmente contaminado com vírus da raiva, como saliva e tecido nervoso, a mucosa deverá ser irrigada com soro fisiológico 0,9% ou água corrente por cinco a 10 minutos.

Ao atender uma vítima de mordedura ou arranhadura, deve-se realizar exame físico dirigido avaliando características do ferimento, como profundidade, grau de contaminação e possibilidade de lesões de nervos, vasos e tendões. Em alguns casos será necessária anestesia local para procura de corpos estranhos ou avaliação de lesões de estruturas como tendões e ligamentos. Durante a anamnese deverão ser abordadas as circunstâncias do acidente, a procedência do animal agressor e seu estado de saúde. O tempo decorrente da agressão até o primeiro atendimento, o histórico vacinal e a história clínica do paciente devem ser sempre questionados, já que auxiliarão na definição das condutas.

A maioria das lesões não deve ser fechada por primeira intenção, entretanto, em casos específicos, como lacerações grandes e lacerações na face, o fechamento ou aproximação das bordas torna-se uma opção para evitar defeitos estéticos e funcionais. Para o fechamento primário, o ferimento não deve estar infectado, deve ter no máximo 12 horas de evolução (até 24 horas na face) e não deve ser localizado nas mãos ou nos pés. Situações com alto risco de infecção como lesões por esmagamento, ferimentos puntiformes e ferimentos em pacientes imunossuprimidos também não devem ser fechados por primeira intenção. Estratégia utilizada em casos com ferimentos extensos é aproximar as bordas com pontos isolados sem o fechamento completo da lesão. Havendo necessidade de aproximar as bordas ou sutura, o soro antirrábico, quando indicado, deverá ser infiltrado *uma hora antes da sutura*.

São indicações para hospitalização: ferimentos graves que requeiram cirurgia reparadora, manifestações sistêmicas (hipotensão, sepse, choque), ferimentos com lesões de tendões, articulações, vasos e/ou nervos, ferimentos com sinais de infecções graves e pacientes com infecções refratárias à antibioticoterapia oral.

O acompanhamento do paciente é fundamental para o diagnóstico precoce de complicações. Os pacientes tratados ambulatorialmente devem ser orientados a retornar à unidade de saúde em 24 a 48 horas para nova avaliação. Nos ferimentos mais graves em membros, o paciente também deverá ser orientado a manter o membro mais elevado e imobilizado durante os primeiros dias, no intuito de evitar edema local.

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA

RAIVA – ASPECTOS GERAIS

A raiva é uma doença que afeta exclusivamente mamíferos, incluindo o homem. Todos os mamíferos são susceptíveis ao vírus e podem transmiti-lo. Apesar dos raros casos humanos confirmados como cura, sua letalidade permanece aproximadamente em 100%, com poucos casos documentados de tratamento bem-sucedido. Embora tenha ocorrido redução do número de casos no Brasil, é um importante problema de saúde pública devido à sua alta letalidade e à complexidade e custos envolvidos nas medidas preventivas.

AGENTE ETIOLÓGICO E TRANSMISSÃO

O vírus da raiva é um RNA pertencente à família *Rhabdoviridae*, gênero *Lyssavirus*. Tem tropismo pelo sistema nervoso central, causando paralisias e encefalite progressiva fatal.

A transmissão ocorre pela inoculação do vírus contido na saliva e/ou secreção do animal infectado através de mordeduras, arranhaduras e lambeduras de pele lesada e/ou mucosas. Entre os animais que transmitem raiva para o homem, cães, gatos e morcegos estão entre os mais importantes. No Brasil, a principal espécie transmissora da raiva humana era o cão, entretanto, a partir de 2004, os morcegos passaram a ser os principais responsáveis pelos casos de raiva humana.

A principal forma de transmissão acontece por mordeduras. Outras formas de transmissão são raras, entretanto, o risco potencial de transmissão existe sempre que mucosa ou um ferimento aberto entrar em contato com tecidos ou secreções potencialmente contaminados, como saliva, liquor ou tecido nervoso. Entre as formas de transmissão mais raras podem-se citar a via respiratória (ambientes de laboratório e caverna) e o transplante de órgãos.

Os ciclos epidemiológicos da raiva podem ser representados de acordo com a Figura 49.1.

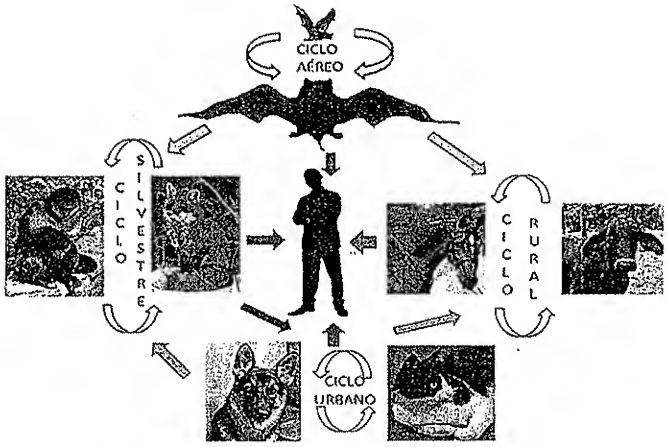


Figura 49.1 Ciclos epidemiológicos da raiva.
Fonte: Normas Técnicas de profilaxia da Raiva Humana do Ministério da saúde – 2011, modificado.

RAIVA ANIMAL

No cão, a raiva inicia-se com uma fase prodrômica que dura cerca de três dias, quando o animal apresenta alterações como desatenção e anorexia. O período de incubação no cão é, em média, de três meses, podendo variar de 10 dias a um ano. O quadro pode evoluir para a forma furiosa da raiva, na qual o cão tende à agressão, latido rouco, sialorreia, irritação e incoordenação motora ou evoluir para a forma muda ou paralítica; o animal manifesta uma fase de excitação ausente ou inaparente, busca lugares abrigados da luz (fotofobia) e desenvolve paralisias. Em ambas as formas o desfecho é a evolução para paralisia, coma e morte. Gatos geralmente exibem a forma furiosa da raiva, entretanto, a alteração do comportamento inicial algumas vezes não é observada devido ao comportamento semidoméstico desses animais. Como gatos têm o hábito de se lamberem constantemente, as arranhaduras são sempre graves. Bovinos geralmente apresentam a forma muda ou paralítica, tendo o morcego como principal transmissor. Outros animais, como equinos, suínos e ovinos, também apresentam mais frequentemente a forma paralítica. O animal busca lugares escondidos, desenvolve incoordenação dos membros posteriores, dificuldade de deglutição e diminuição do apetite associados, a mugidos roucos e repetidos. O quadro de fraqueza nos membros posteriores produz movimento de pedaladas nas patas anteriores, que associado à sialorreia intensa assemelha-se a quadros de intoxicação exógena. No ambiente silvestre, raposas, micos, macacos, guaxinins e outros animais também transmitem raiva.

A eliminação do vírus da raiva pela saliva de cães e gatos inicia-se até cinco dias antes do início dos sinais clínicos e persiste até o óbito. Este ocorre cerca de cinco a sete dias após o início do quadro clínico. O período de transmissão e a evolução da raiva em outros animais não são bem documentados, por isso apenas cães, gatos e furões são considerados animais observáveis. Morcegos podem eliminar o vírus pela saliva dias ou semanas antes do aparecimento da doença.

RAIVA HUMANA

Após a exposição ao vírus da raiva, vários fatores influenciam a susceptibilidade ao desenvolvimento da doença: o tamanho do inóculo, a cepa viral, o grau de inervação da região exposta e a imunidade da vítima.

Em humanos, o período de incubação é, em média, de um a três meses, podendo variar de dias a mais de seis anos. Pacientes com exposições próximas ao sistema nervoso central apresentam período de incubação menor. Na raiva humana, após o período de incubação inicia-se o período prodrômico, que dura dois a quatro dias, caracterizado por sinais e sintomas inespecíficos como febre baixa, astenia, cefaleia, dor de garganta, náuseas e vômitos. Após esse período

os pacientes podem evoluir para a forma furiosa ou encefalítica (80% dos casos), quando manifestam hidrofobia, aerofobia, hiperatividade e espasmos faríngeos, ou para a forma paralítica, que se assemelha à síndrome de Guillain-Barré com quadriparesia. A raiva ainda pode manifestar com formas incomuns como déficits sensitivos e motores, movimentos coreiformes e crises convulsivas. Durante a evolução do quadro clínico é comum ocorrerem espasmos da laringe, faringe e língua, quando o paciente tenta ingerir líquidos, além de ser frequente sialorreia intensa. O período de evolução do início dos sintomas até o óbito é de cinco a sete dias. Casos tratados com suporte ventilatório e cuidados em tratamento intensivo podem ter evolução mais prolongada.

Todo caso suspeito de raiva deve ser imediatamente notificado à Secretária de Saúde local. O tratamento é realizado em unidades de terapia intensiva, de acordo com protocolos e orientações específicas (Protocolo de Tratamento da Raiva Humana – Ministério da Saúde/2011).

Apesar do sucesso em alguns casos de tratamento da raiva humana, a principal forma de evitar a doença e, consequentemente, o óbito permanece sendo o controle da raiva animal e a profilaxia humana. A profilaxia da raiva humana é extremamente eficaz quando realizada de forma adequada. Os casos de raiva humana geralmente ocorrem em pacientes que não receberam profilaxia ou que receberam esquemas incompletos ou inadequados. O Ministério da Saúde atualiza periodicamente as normas técnicas de profilaxia da raiva humana e esse documento deve ser consultado para atualizações. A seguir estão as recomendações de profilaxia da raiva humana baseadas nas normas técnicas brasileiras editadas em 2011. Para mais informações e dúvidas, consultar o documento original (Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana – Ministério da Saúde/2011).

PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO

Após exposição potencial ao vírus da raiva, a profilaxia deve ser empregada o mais precocemente possível, conforme indicada. A profilaxia da raiva humana é uma urgência médica e a decisão não deve ser postergada. Nos casos em que a procura pela unidade de saúde foi tardia, a profilaxia deve ser realizada em qualquer momento, independentemente do tempo transcorrido entre a exposição e a procura pelo atendimento médico. Essa conduta advém do fato de que períodos de incubação acima de um ano já foram documentados. O paciente deve ser sempre orientado a evitar atividades físicas mais intensas e bebidas alcoólicas durante a profilaxia.

A profilaxia é realizada com vacina associada ou não ao soro ou à imunoglobulina antirrábica. No Quadro 49.2 são descritos os fatores que deverão ser observados durante a avaliação da profilaxia.

Tipo de exposição e características do ferimento

Os acidentes devem ser classificados como leves ou graves, conforme o Quadro 49.2. Ferimentos próximos do sistema nervoso central (cabeça, face ou pescoço) ou em locais ricamente inervados, como mãos e pés, são considerados graves. Toda lambedura de mucosa também deve ser considerada acidente grave, devido à alta permeabilidade das mucosas ao vírus, mesmo quando intactas. Ferimentos profundos (com sangramento), múltiplos, extensos ou puntiformes devem ser também classificados como graves, independentemente do local da lesão. Em caso de contaminação de mucosa com saliva, secreções ou tecidos internos de animal suspeito de ter raiva, deverá ser seguido o mesmo esquema profilático indicado para lambedura da mucosa.

Casos de exposição indireta, como a manipulação de utensílios potencialmente contaminados, lambedura da pele íntegra e acidentes com agulhas durante aplicação de vacina animal não são considerados acidentes de risco e não exigem esquema profilático. Recomenda-se apenas a lavar bem o local com água corrente e sabão.

Apesar de não haver relatos de raiva humana pelo consumo de alimentos contaminados, não deverá ser consumido algum produto de origem animal suspeito de raiva. Caso tenha ocorrido consumo acidental de produtos de origem animal suspeito de raiva, não há indicação de esquema profilático. A transmissão via digestiva é encontrada apenas em animais.

Quadro 49.2 Profilaxia pós-exposição contra a raiva humana utilizando vacina de cultivo celular e soro anti-rábico

Tipo de exposição	Cão ou gato sem suspeita de raiva no momento da agressão	Cão ou gato clinicamente suspeito de raiva no momento da agressão	Cão ou gato raivoso, desaparecido ou morto, animais silvestres inclusive os domiciliados, animais domésticos de interesse econômico e/ou produção
Contato indireto	Lavar com água e sabão; Não tratar.	Lavar com água e sabão; Não tratar.	Lavar com água e sabão; Não tratar.
Acidentes leves Ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos, em tronco e membros, exceto mãos e polpas digitais e planta dos pés. Podem acontecer em decorrência de mordedura ou arranhaduras causadas por unha ou dente. Lambedura de pele com lesões superficiais.	Lavar com água e sabão; Observar o animal durante 10 dias após a exposição. Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso. Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, administrar cinco doses de vacina - dias 0, 3, 7, 14 e 28.	Lavar com água e sabão; Iniciar tratamento com duas doses de vacina, uma no dia 0 e outra no dia 3. Observar o animal durante 10 dias após a exposição. Se, após o 10º dia de observação a suspeita de raiva for descartada, deve-se suspender o tratamento e encerrar o caso. Se durante o período de observação de dez dias o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, completar o esquema vacinal até 5 doses. Aplica-se a 3ª dose, após 4 dias aplica-se a 4ª dose e aplica-se a 5ª dose após 14 dias da 4ª dose.	Lavar com água e sabão; Iniciar tratamento com 5 doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.
Acidentes graves Ferimentos na cabeça, face, pescoço, mão, polpa digital e/ou planta do pé. Ferimentos profundos, múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo. Lambedura de mucosas. Lambedura de pele onde já existe lesão grave. Ferimento profundo causado por unha de animais.	Lavar com água e sabão; Observar o animal durante 10 dias após a exposição. Iniciar o tratamento com 2 doses, uma no dia 0 e outra no dia 3. Se o animal permanecer sadio durante a observação, encerra-se o caso. Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, dar continuidade ao tratamento, administrando o soro e completando o esquema até 5 doses. Aplica-se a 3ª dose, após 4 dias aplica-se a 4ª dose e aplica-se a 5ª dose após 14 dias da 4ª dose.	Lavar com água e sabão; Iniciar o tratamento com soro e 5 doses de vacina nos dias 0,3,7,14 e 28. O animal deverá ser observado durante dez dias após a exposição. Se for descartada a suspeita de raiva animal após o 10º dia de observação, suspende-se o tratamento e encerra-se o caso.	Lavar com água e sabão; Iniciar imediatamente o tratamento com soro e 5 doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.

Fonte: Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana SVS/MS.

Em caso de acidente com vacina antirrábica animal, a conduta dependerá do tipo de vacina. Acidente com vacina antirrábica de vírus vivo requer esquema profilático completo (soro e vacina). Em acidente com vacina antirrábica animal de vírus inativado geralmente utilizada nas campanhas públicas de vacinação, não há necessidade de esquema profilático.

Profilaxia pós-exposição para profissionais de saúde é apenas indicada quando o profissional de saúde for mordido por paciente suspeito de raiva ou quando a saliva ou outro material potencialmente infectado contaminar mucosa ou ferimento aberto. Profissionais de saúde, ao manipularem pacientes suspeitos de raiva, devem usar luvas, gorro, máscaras, capotes e óculos,

principalmente durante procedimentos de intubação e aspiração traqueal.

Espécie, comportamento e características do animal agressor

A profilaxia adequada será prescrita de acordo com a espécie agressora, o comportamento do animal e a possibilidade de se observar o animal após a exposição.

O emprego da profilaxia da raiva humana independe da história vacinal do animal agressor, pois casos de raiva já foram documentados em animais vacinados. Assim, história de animal vacinado para raiva não dispensa a indicação do esquema profilático.

Apesar de todo mamífero ser um potencial transmissor do vírus da raiva, as agressões causadas por alguns são consideradas de baixo risco, não sendo sugerida a profilaxia da raiva humana. Esses animais são os seguintes:

- ratazana de esgoto (*Rattus norvegicus*);
- rato de telhado (*Rattus rattus*);
- camundongo (*Mus musculus*);
- cobaia ou porquinho-da-índia (*Cavea porcellus e Phodopus camppelli*);
- hamster (*Mesocricetus auratus*);
- coelho (*Oryetolagus cuniculus*);
- chinchila (*Chinchilla laniger*).

Atenção: essas orientações não se aplicam a animais de laboratório infectados pelo vírus da raiva.

No caso de agressões por roedores silvestres (preá, esquilo e outros) ou animais de laboratórios infectados com o vírus da raiva está indicado o tratamento profilático contra a doença.

Agressões por morcegos – independentemente do tipo do morcego, hematófagos ou não, do tempo decorrido entre a agressão e da gravidade da lesão – são sempre consideradas acidentes graves devido ao alto risco de transmissão da raiva, necessitando do uso de soro e vacina ou esquema de reexposição. Muitas vezes é difícil avaliar a indicação de profilaxia em casos de exposição aos morcegos, pois frequentemente as mordeduras ou arranhaduras são imperceptíveis. Em situações em que houve a entrada de morcego no interior de edificações deverá ser avaliado o risco de exposição do paciente. Nos casos de contato com morcego ou quando não é possível descartar a possibilidade de contato, como quando alguém acorda e verifica a presença de morcego dentro de casa, deverá ser indicada profilaxia com soro e vacina. Outra situação em que também deve ser feita a profilaxia completa (soro associado à vacina) é o encontro de morcego no mesmo ambiente em que estejam uma criança ou alguém sob efeitos de drogas ou álcool, devido à dificuldade de se descartar contato físico com o animal.

Alguns animais (cães, gatos e furões), em que se sabe bem sobre o período de transmissibilidade da raiva, são passíveis de observação. Assim, sempre que possível, eles devem ser observados durante 10 dias. Esse período de observação é *restrito* a esses animais. Consideram-se suspeitos todo cão, gato e furão que apresentarem mudança brusca de comportamento e/ou sinais e sintomas compatíveis com a raiva, tais como salivação abundante, dificuldade para engolir, mudança nos hábitos alimentares e paralisia. Se durante o período de observação o animal morrer, desaparecer ou desenvolver sintomatologia compatível com a raiva, o paciente deverá retornar imediatamente à unidade de saúde para avaliação de mudança no esquema de profilaxia, já que poderá ser necessária a aplicação de soro ou complemento do esquema vacinal.

Devem sempre ser avaliados os hábitos do cão e do gato e os cuidados recebidos. Podem ser dispensadas do esquema profilático as pessoas agredidas pelo cão ou gato que certamente não têm risco de contrair a infecção rábica. Por exemplo, animais que vivem dentro do domicílio (exclusivamente); não tenham contato com outros animais desconhecidos; que somente saem à rua acompanhados dos seus donos e que não circulem em área em que há morcegos. Em caso de dúvida, iniciar o esquema de profilaxia indicado. Se o animal for procedente de área de raiva controlada, não é necessário iniciar o esquema. Nesses casos, o animal deve ser mantido sob observação e só iniciar o esquema indicado (soro associado à vacina) se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso.

Para outros animais, silvestres ou domésticos (bovinos, ovinos, caprinos, equídeos e suínos), não é recomendada observação. A agressão deverá ser avaliada e, quando recomendado, instituir-se o esquema profilático. Está indicada a profilaxia da raiva humana, sistematicamente, para todos os casos de agressão por animais silvestres, mesmo quando domiciliados e domesticados.

Se o animal agressor morrer, sempre que possível deve-se coletar amostra de tecido do sistema nervoso central e enviar ao laboratório de referência para diagnóstico da raiva animal. O manuseio e coleta das amostras biológicas desses animais deverão ser realizados com todo cuidado segundo as normas de segurança. Os profissionais deverão utilizar equipamentos de proteção individual, tais como máscara, óculos, luvas, gorro e macacão (capote). As amostras deverão ser enviadas para o laboratório definido pela Secretária de Saúde local.

Conduta em caso de abandono do esquema de profilaxia da raiva humana

O esquema de profilaxia da raiva humana deve ser assegurado todos os dias, inclusive nos finais de semana e feriados.

Em caso de abandono do esquema profilático deverá ser aplicada a dose de vacina que o paciente não recebeu no dia em que faltou à unidade de saúde e agendar as doses seguintes, como exposto a seguir. Não é necessário iniciar nova série.

- caso o paciente falte à segunda dose: aplicar essa dose no dia do comparecimento à unidade de saúde e aplicar a terceira com intervalo mínimo de dois dias após a segunda; a quarta dose deve ser aplicada no mínimo quatro dias após a terceira e a quinta dose com intervalo mínimo de 14 dias após a quarta dose;
- caso o paciente tenha faltado à terceira dose: aplicá-la no dia do comparecimento e aplicar a quarta com intervalo mínimo de quatro dias após a terceira. A quinta dose deve ser aplicada com intervalo mínimo de 14 dias após a quarta dose;
- caso o paciente tenha faltado à quarta dose: aplicá-la no momento do atendimento e aplicar a quinta 14 dias após a quarta dose;
- caso o paciente tenha faltado à quinta dose: aplicá-la no dia em que ele comparecer à unidade de saúde.

Conduta em casos de possível reexposição ao vírus da raiva em pessoas que já tenham recebido esquema de pós-exposição (Quadro 49.3)

Em pacientes com esquema anterior completo confirmado, não é necessário administrar soro antirrábico ou imunoglobulina. Em caso de dúvida ou incerteza sobre o esquema anterior, o soro poderá ser indicado avaliando-se caso por caso.

Quadro 49.3 Esquemas para reexposição utilizando vacina de cultivo celular

Tipo de esquema anterior	Esquema de reexposição
Completo[1]	- até 90 dias: não realizar profilaxia; - após 90 dias: aplicar duas doses da vacina, uma no dia 0 e outra no dia 3.
Incompleto[2]	- até 90 dias: completar o número de doses da vacina; - após 90 dias: seguir esquema de pós-exposição (Quadro 49.2).

Fonte: Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana SVS/MS.
1 – Vacinação prévia com cinco doses da vacina de cultivo celular ou esquema completo de vacina Fuenzalida & Palácios (7+2 doses ou 10+3 doses). No caso de esquema completo prévio não deverá ser utilizado soro, exceto no caso de pacientes imunossuprimidos.
2 – Qualquer esquema com número de doses inferior ao esquema completo do item 1.

Independentemente da história de profilaxia, pacientes imunodeprimidos devem receber soro e vacina, sistematicamente. Recomenda-se, nesses casos, a realização de sorologia após o 14° dia da aplicação da última dose.

Pacientes que receberam muitas doses de vacinas, como os que receberam esquema completo de pós-exposição e vários esquemas de reexposição, devem ser avaliados individualmente, pois é elevado o risco de reações adversas. A realização de avaliação sorológica do paciente poderá ajudar, já que títulos de anticorpos igual ou superiores a 0,5 UI/mL torna desnecessária a profilaxia da raiva humana.

PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO

A profilaxia pré-exposição é indicada para aqueles indivíduos com alto risco de exposição ao vírus da raiva. Dessa forma, veterinários, biólogos, profissionais de laboratórios que trabalham com vírus da raiva ou com espécimes potencialmente contaminados, estudantes de Veterinária, Biologia e áreas agrotécnicas, pessoas que trabalham na captura, vacinação e manejo de mamíferos, funcionários de zoológico, espeleólogos, guias de ecoturismos, pescadores e outros profissionais com exposição

permanente ao vírus da raiva devem receber esquema vacinal profilático de pré-exposição. Viajantes para áreas onde a raiva é uma doença endêmica devem ser avaliados quanto ao risco de exposição e ser considerado o uso de profilaxia pré-exposição, principalmente quando o viajante for para áreas com acesso difícil a unidades de saúde.

O esquema de pré-exposição é realizado com a aplicação de três doses de vacina, cada uma sendo aplicada nos dias zero, sete e 28. Todo indivíduo submetido ao esquema de pré-exposição deverá realizar controle sorológico a partir do 14° dia após a última dose do esquema. O título de anticorpos será considerado satisfatório se apresentar valor igual ou acima de 0,5 UI/mL. Se o resultado da titulação de anticorpos apresentar título abaixo de 0,5 UI/mL, deverá ser realizada nova dose de reforço com nova titulação após 14 dias da dose de reforço. Profissionais que se expõem permanentemente ao risco de infecção deverão repetir a sorologia a cada seis meses ou anualmente, dependendo do risco. Sempre que o título de anticorpos diminuir para níveis inferiores a 0,5 UI/mL deverá ser aplicada nova dose de reforço seguida de titulação após 14 dias da última dose.

Nos casos de possível exposição ao vírus da raiva em pacientes que receberam esquema de pré-exposição o controle sorológico com titulação de anticorpos é essencial para a tomada de decisão quanto ao esquema a ser realizado (Quadro 49.4).

Quadro 49.4 Conduta em caso de possível exposição ao vírus da raiva em pacientes que receberam esquema de pré-exposição

Titulação de anticorpos (comprovada)	Conduta
Comprovação sorológica com título maior ou igual a 0,5 UI/mL	Fazer duas doses da vacina, uma no dia 0 e outra no dia 3. Não indicar soro.
Ausência de comprovação sorológica ou título inferior a 0,5 UI/mL	Considerar como esquema anterior incompleto e seguir orientações do quadro 49.2

Fonte: Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana SVS/MS

Vacina humana de cultivo celular

A vacina humana usada atualmente no Brasil é de cultivo celular de alta potência e com risco mínimo. Desde 2003, não se utiliza mais a vacina Fuenzalida & Palácios modificada. São apresentadas nas doses de 0,5 mL e 1,0 mL (dependendo do fabricante). A dose a ser usada deverá ser a indicada pelo fabricante e independe da idade ou do peso. **A aplicação é intramuscular profunda**, no deltoide ou no vasto lateral da coxa. Em crianças com idade até dois anos deverá ser aplicada no vasto lateral da coxa. Não deve ser aplicada na região glútea. Não existe contraindicação à vacina, podendo ser aplicada em grávidas, mulheres lactantes e pacientes com outras doenças ou em curso de outros tratamentos. Paciente em uso de corticoides e/ou imunossupressores, sempre que possível, deverá ter as drogas suspensas antes do início do esquema de vacinação. Quando não for possível, deverá receber esquema profilático para imunodeprimidos.

Podem ocorrer reações locais em até 25% das pessoas vacinadas. São geralmente reações leves como edema, dor, prurido, linfadenomegalia regional e urticária local. Abscessos, quando acontecem, estão geralmente associados à técnica de aplicação inadequada. Febre, mal-estar, dores musculares, cefaleia e dor abdominal também são comuns, acometendo até 30% dos casos. O tratamento é sintomático e não contraindica doses subsequentes. A reação anafilática à vacina é rara.

Soro antirrábico heterólogo

O soro heterólogo é uma solução de anticorpos provenientes de equídeos. A dose pode variar entre fabricantes, mas geralmente é de 40 UI/kg ou 0,2 mL/kg. Deve-se sempre consultar a bula do fabricante quanto à dose. Não existe dose máxima. O volume calculado para o paciente deverá ser infiltrado na(s) borda(s) das lesões. Em caso de lesões extensas e múltiplas, o soro pode ser diluído em soro fisiológico, o menos possível, para que todas as bordas sejam infiltradas. O restante do soro que não puder ser infiltrado nas lesões deve ser administrado por via intramuscular, na região glútea. Nunca aplicar vacina e soro antirrábicos no mesmo local.

Diante da não disponibilidade da dose total do soro, deve ser aplicada a parte disponível. Em situações em que o soro antirrábico está indicado, mas não foi aplicado por não estar disponível, ele deverá ser administrado antes da terceira dose

da vacina. Após a terceira dose da vacina de cultivo celular o soro não é mais recomendado.

Reações adversas

A maior parte das reações adversas ao soro heterólogo antirrábico é leve. Reações graves são raras. As principais são locais, como edema, dor e hiperemia no local da aplicação. Abscessos são raros. Essas reações acontecem nas primeiras horas após a aplicação e o tratamento é baseado no controle da dor com analgésicos. A possibilidade dessas reações não contraindica a utilização do soro.

As principais reações tardias são a doença do soro e a reação de Arthurs. Acometem mais frequentemente pessoas com exposição prévia a outros soros heterólogos. A doença do soro é detectada, na maioria dos casos, após a primeira semana de aplicação até o final da segunda semana. O quadro caracteriza-se por febre associada a: poliartralgia, cefaleia, astenia e exantema, com máculas e pápulas pruriginosas. Pode haver vasculites, nefrites e inflamações ganglionares. A reação de Arthurs consiste de vasculite local acompanhada de necrose, tumefação, rubor e úlceras profundas. Ocorre 24 a 72 horas após a aplicação do soro e é quadro raro.

A reação mais grave é o choque anafilático. É uma reação rara, entretanto, toda unidade de saúde que administre o soro antirrábico deve apresentar condições físicas e manter pessoal capacitado para o manejo desse evento. Em geral, verifica-se nas primeiras duas horas após a aplicação. O quadro clínico inicia-se frequentemente com tosse seca, rouquidão, formigamento nos lábios, exantemas, edemas e palidez. O paciente pode queixar-se de dificuldade respiratória e desconforto torácico. O quadro pode evoluir para edema de glote com insuficiência respiratória e choque com hipotensão e perda de consciência. A reação anafilactoidea é imediata, com características e gravidade semelhantes às do choque anafilático, mas independe da sensibilização prévia a antígenos.

O teste de sensibilidade, utilizado no passado para prever reações adversas ao soro, não é mais indicado, por ter valor preditivo baixo e também poder desencadear reações graves. Para predizer pacientes com alto risco de reações graves, deve-se sempre perguntar, utilizando liguagem mais popular:

- já apresentou quadro de reações de hipersensibilidade grave?
- já fez uso de imunoglobulinas de origem equídea?
- tem contato frequente com animais, principalmente equídeos, seja por trabalho (veterinários) ou por lazer?

Caso a resposta seja sim para qualquer uma dessas perguntas, deve-se considerar o uso de imunoglobulina humana hiperimune antirrábica (soro homólogo).

Se o soro homólogo não estiver disponível, o manual de "Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana" do Ministério da Saúde aconselha o uso de pré-medicação antes da aplicação do soro heterólogo. O uso de pré-medicação (antagonistas dos receptores H1 e H2 da histamina associados a corticoide) objetiva prevenir ou atenuar reações adversas imediatas graves. No Quadro 49.5 são descritos os esquemas mais conhecidos e com os quais existe mais experiência clínica. Porém, não existem evidências convincentes de que o uso de pré-medicação antes da aplicação dos soros heterólogos elimine ou diminua o risco de reações adversas graves.

A conduta mais importante antes da administração é providenciar ambiente seguro para o manejo de possíveis reações adversas graves e questionar o paciente quanto a fatores que predispõem a risco aumentado. Antes da administração, o médico deve garantir um ambiente para sua aplicação:

Quadro 49.5 Esquemas de pré-medicação

Via parenteral: aplicar 30 minutos antes do soro heterólogo	Dose máxima	
	Crianças	Adultos
Antagonistas dos receptores H1 da histamina		
Maleato de dextroclorfeniramina ou	0,08 mg/kg	5 mg/kg
Prometazina	0,5 mg/kg	50 mg/kg
Antagonistas dos receptores H2 da histamina		
Cimetidina ou	10 mg/kg	300 mg/kg
Ranitidina	1,5 mg/kg	50 mg/kg
Corticosteroide		
Hidrocortisona	10 mg/kg	500 mg/kg

Fonte: Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana SVS/MS.

Todo paciente deve ter garantido bom acesso venoso, mantido com soro fisiológico 0,9% em gotejamento lento.

Deve-se sempre deixar preparado ou deixar em local de fácil acesso material para manejo do choque anafilático:

- laringoscópio com lâminas e tubos traqueais adequados para o paciente;
- soro fisiológico para necessidade de reposição volêmica;
- solução aquosa de adrenalina.

Todo paciente deve ser mantido no hospital por pelo menos duas horas após a aplicação, em caso de reações adversas, pelo tempo que o médico concluir necessário. As unidades de saúde que realizam a administração de soro heterólogo devem manter pessoal com experiência e treinamento no atendimento dessas reações.

Obs: caso os antagonistas dos receptores H1 e H2 da histamina sejam administrados por via oral, a administração deve ocorrer duas horas antes da administração do soro heterólogo.

Imunoglobulina humana hiperimune antirrábica (IGHAR)

A imunoglobulina humana antirrábica é uma solução concentrada e purificada de anticorpos provenientes de indivíduos imunizados com antígeno rábico. É um produto mais seguro que o soro antirrábico, mas de baixa disponibilidade e alto custo.

Está indicada nos seguintes casos: história prévia de hipersensibilidade, uso prévio de imunoglobulinas de origem equídea e contatos frequentes com animais, principalmente equídeos.

A dose preconizada é de 20 UI/kg de peso, devendo-se sempre verificar a bula e seguir as informações do fabricante. Da mesma forma que o soro, deve-se infiltrar a maior quantidade possível nas lesões. Em lesões extensas ou múltiplas poderá ser diluído em soro fisiológico 0,9% para infiltração completa de todas as lesões. Caso a quantidade calculada não permita que todo o conteúdo seja infiltrado na lesão, o restante deverá ser infiltrado por via intramuscular na região glútea.

Manifestações locais de caráter benigno podem ser vistos, como edema, eritema e abscesso. Manifestações sistêmicas, como febre, podem também acontecer, mas reações de hipersensibilidade são raras.

Tanto o soro antirrábico quanto a imunoglobulina devem ser conservados em geladeira, entre +2°C e +8°C. O prazo de validade deve sempre ser observado antes da aplicação e, em caso de eventos adversos, estes devem ser notificados às Secretarias de Saúde.

PROFILAXIA DO TÉTANO

A transmissão do tétano se dá pela introdução dos esporos do bacilo Gram-positivo, *Clostridium tetani*, por uma solução de continuidade (ferimento, mordedura, arranhadura). A permanência de tecido desvitalizado, como tecidos necrosados, facilita o desenvolvimento do bacilo, pela manutenção de ambiente de anaerobiose. Para toda vítima de mordeduras ou arranhaduras, o profissional de saúde deve avaliar a necessidade de imunização passiva e ativa contra o tétano. O Quadro 49.6 resume as condutas que devem ser adotadas dependendo da história vacinal para tétano e do ferimento do paciente. Fazem parte da profilaxia contra o tétano a limpeza e a desinfecção do ferimento, seguidas de debridamento, quando houver indicação.

A vacina é a única forma de conferir imunidade permanente. O soro antitetânico (SAT) proporciona imunidade com duração de duas semanas, enquanto a imunidade conferida pela imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT) dura três semanas. Quando forem necessários vacina e SAT ou IGHAT concomitantemente, devem ser aplicados em grupos musculares diferentes e com seringas distintas.

INFECÇÃO E MICROBIOLOGIA

As infecções ocasionadas por mordeduras e arranhaduras são geralmente polimicrobianas, com bactérias anaeróbias e aeróbias. Os patógenos responsáveis pelas infecções associadas às mordeduras são aqueles predominantes na flora oral do animal agressor e na pele humana.

Quadro 49.6 Profilaxia antitetânica

História de vacinação prévia contra tétano	Ferimentos com risco mínimo de tétano (superficiais, limpos, sem corpo estranho ou tecidos desvitalizados)		Ferimentos com alto risco de tétano (mordeduras, arranhaduras, ferimentos de ângulos, com corpos estranhos ou tecidos desvitalizados, feridas puntiformes ou por armas brancas ou de fogo, queimaduras, e fraturas expostas)	
	Vacina*	SAT** /IGHAT***	Vacina*	SAT** /IGHAT***
Incerta ou menos de 3 doses	Sim	Não	Sim	Sim
3 doses ou mais, sendo a última há menos de cinco anos	Não	Não	Não	Não
3 doses ou mais, sendo a última há mais de cinco anos e menos de 10 anos	Não	Não	Sim	Não
3 doses ou mais, sendo a última dose há 10 anos ou mais	Sim	Não	Sim	Não

Fonte: Adaptado do Guia de Vigilância Epidemiológica/ Ministério da Saúde – Sétima edição.
* Para crianças com menos de sete anos deverá ser administrada a vacina tríplice bacteriana (DTP) ou tetra (DTP + HIB) ou DT. Pacientes com sete anos ou mais deverão receber a vacina dupla adulto (dT) ou toxoide tetânica (TT).
** SAT – Soro antitetânico; 5000 UI, via IM.
*** IGHAT – Imunoglobulina humana antitetânica; 250 UI, via IM.
a – Caso o paciente seja imunodeprimido, desnutrido grave ou idoso, além da vacina, esta indicada também SAT ou IGHAT.
b – Caso o profissional que presta o atendimento, suspeite que os cuidados posteriores com o ferimento não serão adequados, deve ser considerado o uso de imunização passiva com SAT ou IGHAT.

O risco de infecção depende da espécie do animal agressor, da localização do ferimento e da gravidade da lesão. As agressões por gatos apresentam elevado risco de infecção (30-50%), seguidas pelas mordeduras humanas (15-30%) e mordeduras caninas (5-10%). São sinais indicativos de processo infeccioso: febre, dor, edema, drenagem de secreção purulenta local, abscesso e/ou linfangite e leucocitose. Geralmente os sinais infecciosos desenvolvem-se nas primeiras 72 horas, sendo que infecções por *Pasteurella multocida* podem acontecer mais precocemente, nas primeiras 12 a 24 horas após a agressão.

O uso de antibiótico profilático para mordeduras e arranhaduras é tema controverso. Feridas superficiais e limpas apenas requerem acompanhamento. Algumas situações, porém, requerem profilaxia, seja devido ao alto risco de infecção ou da potencial gravidade decorrente da infecção. A seguir, descrevem-se situações em que é sugerido o emprego da profilaxia:

- lesões puntiformes profundas (principalmente causadas por gatos);
- lesões com significativas áreas de esmagamento com tecidos desvitalizados;
- lesões nas mãos ou próximas dos ossos e articulações (principalmente diante de próteses);
- lesões na face e em genitais;
- ferimentos que requeiram fechamento cirúrgico;
- ferimentos em pacientes imunossuprimidos (diabéticos, portadores do vírus HIV, cirróticos, asplênicos, pacientes em quimioterapia e em uso crônico de corticoides).

Para ferimentos leves e moderados, em que se optou pela profilaxia, o antibiótico mais recomendado é a associação amoxiciclina/clavulanato, por cinco dias. Os antibióticos usados para a profilaxia são os mesmos usados para o tratamento das infecções já estabelecidas (Quadro 49.7). Para tratamento, a duração preconizada é de 10 a 14 dias. Infecções profundas como osteomielites e abscessos requerem tempo mais longo de antibioticoterapia (quatro a seis semanas). A escolha entre antibioticoterapia intravenosa ou oral, tanto para tratamento

quanto para profilaxia, dependerá da gravidade e das condições clínicas do paciente. Em pacientes graves, nos quais é necessário alcançar rápidos níveis séricos, ou naqueles impossibilitados de usar medicamentos via oral, deve-se usar a via parenteral.

Cefalexina e eritromicina não devem ser usadas, por não apresentarem atividade contra *Pasteurella multocida*. Clindamicina, apesar de também não apresentar atividade contra *P. multocida*, pode ser usada para cobertura de anaeróbios, em substituição ao metronidazol, quando associada a antibiótico que proporcione cobertura adequada, como doxiciclina, sulfametoxazol/trimetropim e cefuroxima.

MORDEDURAS HUMANAS

Toda mordedura humana deve ser avaliada quanto ao risco de transmissão de doenças como hepatite B, hepatite C e HIV. Apesar do risco de transmissão do vírus HIV pela saliva ser extremamente baixo, a possibilidade de envolvimento de sangue deve sempre ser avaliado. Da mesma forma, mordeduras humanas envolvendo pacientes positivos para hepatite B ou de risco para hepatite B devem ser avaliadas quanto à necessidade de vacinação e imunoglobulina. Para hepatite C não há imunobiológico para profilaxia. Todo paciente exposto ao vírus do HIV e aos vírus da hepatite B ou C, além da avaliação imediata para profilaxia, deve ser encaminhado para ambulatório especializado para acompanhamento e controle sorológico.

PICADAS DE SERPENTES

Além da aplicação do soro antiofídico, quando indicada, são importantes a avaliação para profilaxia do tétano e quanto ao risco de infecção. Não é necessária profilaxia para raiva, pois não é transmitida por esses animais. Os antibióticos usados para profilaxia e tratamento são os mesmos descritos.

Quadro 49.7 Antibióticos utilizados na profilaxia e tratamento das infecções decorrentes de mordeduras

	Adultos	Crianças
Via oral	1ª opção: amoxicilina-clavulanato 500/125 mg de 8/8 horas ou 875/125 mg de 12/12 horas	30 a 50 mg/kg por dia (calculado pela amoxicilina) – três vezes ao dia (máximo de 500/125 mg por dose)
	Sulfametoxazol-trimetropim 800/160 mg de 12/12 horas + clindamicina 300 mg de 6/6 horas	4-5 mg/kg/dose (calculado pelo trimetropim) 12/12 horas + clindamicina: 20 mg/kg/ dose de 6/6 horas (max 2000 mg/dia)
	Clindamicina 300 mg de 6/6 horas + ciprofloxacino 400 mg de 12/12 horas	Evitar uso de ciprofloxacino em menores de 18 anos
Via intravenosa	1ª opção: amoxicilina-clavulanato 500/100 mg de 8/8 horas	25 mg/kg por dia (calculado pela amoxicilina) 3x ao dia. Ajustar dose com a idade e função renal (máximo de 500/100 mg por dose)
	Ampicilina-sulbactam 3 g de 6/6 horas	50 mg/kg/dose (calculado pela ampicilina) 6/6 horas*
	Ceftriaxone 1 g de 24/24 horas + metronidazol 500 mg de 8/8 horas	Ceftriaxone 100 mg/kg/dose de 24/24 horas* + metronidazol 10 mg/kg/dose 8/8 horas*

* A dose máxima é a recomendada para pacientes adultos.

REFERÊNCIAS

1. Bleck TP, Rupprecht CE. Rhabdoviruses. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005: 2047-2054.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Normas técnicas de profilaxia da raiva humana. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo de tratamento da raiva humana no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
5. Chambers HF, Eliopoulos GM, Gilbert DN, *et al.* The Sanford Guide to Antimicrobial Theraphy. 41ed, Sanford guide, 2011.
6. Dendle C, Looke D. Management of mammalian bites. Aust Fam Physician. 2009 Nov;38(11):868-74.
7. Fan HW, Marcopito LF, Cardoso JL, *et al.* Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. BMJ. 1999 May 29;318(7196):1451-2.
8. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, *et al.* Human rabies prevention – United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2008 May 23;57(RR-3):1-28.
9. Kotait I, Carrieri ML, Takaoka NY. Manual Técnico do Instituto Pasteur – Raiva. Aspectos gerais e clínica. São Paulo: Instituto Pasteur, 2009.
10. Leonor JM, Cecilia PP, Katia AV, *et al.* Recomendaciones para el manejo de mordeduras ocasionadas por animales. Rev Chil Infect 2006; 23 (1): 20-34.
11. Patrick GR, O'Rourke KM. Dog and cat bites: epidemiologic analyses suggest different prevention strategies. Public Health Rep. 1998 May-Jun;113(3):252-7.
12. Premawardhena AP, de Silva CE, Fonseka MM, *et al.* Low dose subcutaneous adrenaline to prevent acute adverse reactions to antivenom serum in people bitten by snakes: randomised, placebo controlled trial. BMJ. 1999 Apr 17;318(7190):1041-3.
13. Rabies and envenomings: a neglected public health issue : report of a Consultative Meeting, World Health Organization, Geneva, 10 Jan, 2007.
14. Schalamon J, Ainoedhofer H, Singer G, *et al.* Analysis of dog bites in children who are younger than 17 years. Pediatrics. 2006 Mar;117(3):e374-9.
15. de Silva HA, Pathmeswaran A, Ranasinha CD, *et al.* Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS Med. 2011 May;8(5):e1000435.
16. Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, *et al.* Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. N Engl J Med. 1991 Jan 24;324(4):205-11.
17. Warrell MJ, Warrell DA. Rabies and other lyssavirus diseases. Lancet. 2004 Mar 20;363(9413):959-69.

O
zaç
mic
de
Exi
mu
de
dici
outr
de
tran
de a
rido
tran
te d
anim
sobr
prati
men
A
de ra
reta
med
popu
roed
"Ma
rio d
C
meac
ratos

Rati

50 Raticidas

Délio Campolina
André F. Z. Barragat de Andrade
Simone de Paula Pessoa Lima
Adebal de Andrade Filho

Os ratos sempre causaram repugnância entre os seres humanos desde os princípios das civilizações, independentemente dos prejuízos econômicos causados por eles e das numerosas doenças de cuja cadeia epidemiológica eles participam. Existem cerca de 2.000 espécies de roedores no mundo. Há sempre o preconceito de que se tem de exterminar os ratos porque são muito prejudiciais. De fato, no Brasil, por exemplo, entre outras doenças, são notificados anualmente mais de 3.000 casos de leptospirose, doença por eles transmitida, com letalidade acima de 10%. Desde a última década do século passado têm ocorrido casos de hantavirose com letalidade elevada, transmitida pelos roedores silvestres. O ambiente das cidades é um excelente habitat para esses animais, oferecendo locais adequados para sua sobrevivência, com grande oferta de alimentos e praticamente sem predadores naturais, especialmente nas grandes cidades.

A tentativa de desratização com a utilização de raticidas, muitas vezes, não é a alternativa correta ou é contraindicada, sendo necessárias várias medidas e cuidados, contando com o apoio da população. O manejo adequado do controle dos roedores pode ser detalhadamente consultado no "Manual de Controle de Roedores" do Ministério da Saúde/FUNASA.

Os raticidas começaram a ser sintetizados em meados do século XX, para combater e eliminar ratos e seus semelhantes, responsáveis por prejuízos em lavouras, armazéns de alimentos e pela transmissão de doenças em todo o mundo. O raticida perfeito é aquele eficaz na eliminação desses animais e sem efeitos indesejáveis sobre os homens. No entanto, ainda são usados vários produtos causadores de intoxicação grave em seres humanos.

Inicialmente, foram usados raticidas derivados de plantas como a estricnina e o red squill, ou de compostos inorgânicos, como o tálio e o arsênio. Além deles, diversas classes de venenos (inseticidas, herbicidas e fungicidas) também têm sido utilizadas como raticidas.

Algumas dessas substâncias tiveram seu uso proscrito, pela alta toxicidade ou pouca especificidade, sendo, porém, encontradas ainda clandestinamente em fabricações ilegais ou em estoques antigos, de quando eram comercializados. Entre elas, citam-se alguns pesticidas do grupo dos organofosforados, produtos à base de compostos inorgânicos, como arsênio e estricnina, e o aldicarb (Temik®), que é um inseticida de toxicidade elevada, pertencente ao grupo dos carbamatos, responsável por alto número de óbitos no país.

Em torno de 1940, os compostos orgânicos sintéticos, como os derivados cumarínicos, substituíram os antigos produtos, devido à sua reduzida toxicidade para os homens. A partir da década de 70, desenvolveu-se um novo grupo conhecido como superwafarins, capazes de causar coagulopatias de início mais rápido e efeito prolongado.

Atualmente, um problema frequente com que os médicos têm deparado nos serviços de emergência é a identificação errônea dos rótulos dos raticidas. Alguns raticidas produzidos em laboratórios clandestinos, por exemplo, têm a fórmula expressa no rótulo mas, na verdade, apresentam outro princípio ativo (às vezes com produtos altamente tóxicos, até mesmo com cianetos e organofosforados). É necessário ter cautela ao conduzir um caso de intoxicação, prestando bastante atenção ao quadro clínico, não se baseando exclusivamente na fórmula constante no rótulo do produto.

A intoxicação por raticidas acontece, mais comumente, em crianças, pessoas com distúrbios de comportamento, de forma acidental, e em adultos nas tentativas de autoextermínio e de homicídio. As crianças, pelo fácil acesso ao veneno devido ao local em que são colocados para a erradicação dos ratos em domicílios, são a faixa etária mais frequentemente atingida. No Quadro 50.1 estão as classes de raticidas mais comuns. O arsênio, organofosforados, carbamatos e a estricnina são abordados em capítulos próprios, considerando-se as suas particularidades.

Quadro 50.1 Classes de raticidas mais comuns

Permitidos	Proibidos
Brometalina	Antu
Colecalciferol	Arsênio
Fosfato de zinco	Estricnina
Indênicos	Fluoracetato de sódio
Norbormide	Fluoracetamida
Red Squill	Fosfetos metálicos
Superwarfarins	Fósforo
Warfarin	Piriminil
	Sais de bário
	Sais de tálio
	Raticidas líquidos

CUMARÍNICOS

Os cumarínicos são anticoagulantes e são utilizados tanto para fins terapêuticos em humanos quanto para o extermínio de ratos. Estão entre os raticidas mais frequentemente usados, são autorizados pela ANVISA, sendo responsáveis pelo mais alto número de intoxicações por esses agentes, embora geralmente provoquem casos leves (Quadro 50.2). Pela frequência dos acidentes e pela sua importância, os cumarínicos serão abordados de forma mais detalhada.

Quadro 50.2 Principais cumarínicos e seus nomes comerciais disponíveis no mercado

Princípio ativo	Nome comercial
Brodifacoum	Klerat®, Ratak 10®, Ratak plus®, Folgorat®, Talon®, Volid®, Havoc®
Bromadiolone	Ratamex 50®, Bromoline®, Maki®, Fenomeno®, Mata-rato Purina®, Supercaid®, Rodine-c®
Cumacloro	Tomorin®
Cumafeno	Warfarin®
Cumafuril	Fumarin®
Cumatetralil	Racumin®, Fulmiratpo®
Difenacoum	Ridak®, Victor V®
Difetialona	Rodilon®
Floclomafen	Storm®
Hidroxicumarina	Racumin®
Warfarin	Ratox®, d-Con®, RAX®, Cov-R-Tox®, Kypfarin®, Rodex®, Tox-Hid®

O bishidroxicoumarin (dicumarol) foi o primeiro anticoagulante descoberto, em 1939. É originado de plantas que causam distúrbios hemorrágicos em animais. É um composto que inibe a ativação da vitamina K e, consequentemente, dos fatores de coagulação dependentes dela, além de provocar lesões capilares. Desde essa época foram produzidas duas classes de anticoagulantes, os derivados cumarínicos, como o warfarin, e os indanediones.

Em 1940, o warfarin começou a ser usado como anticoagulante oral para o tratamento ou prevenção de, principalmente, trombose intravascular. A partir de 1948, passou a ser utilizado como raticida em concentrações de 0,25 a 0,5%, induzindo hemorragias fatais em roedores que se alimentassem dele durante vários dias. Naquela época era o mais eficaz e seguro, porém, devido à demora no tempo de extermínio dos ratos, foram lançados no mercado o Prolin® (0,025% de warfarin associado a 0,025% de sulfaquinoxalina,

antibiótico que elimina as bactérias produtoras de vitamina K no intestino). Na década de 70, devido à resistência de algumas cepas de ratos aos warfarínicos, foram desenvolvidos os anticoagulantes de longa duração (superwarfarin ou "de dose única"), mais potentes e de efeito prolongado. Os superwarfarins, como o brodifacoum, podem ser encontrados nos raticidas na concentração de 0,005 a 2%. Todos os cumarínicos possuem em comum o radical 4-hidroxicumarina, que sofre modificações visando a mais potência. Como exemplo, pode-se observar a Figura 50.1

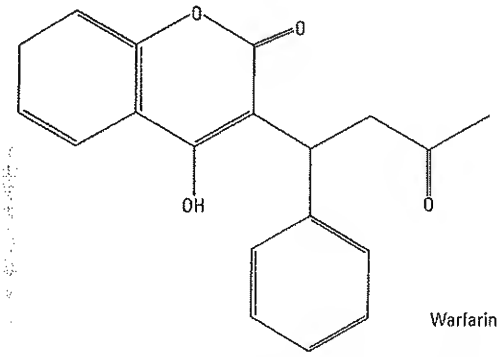


Figura 50.1 Molécula do Warfarin (10038: The Merck Index 14th Ed).

FARMACOLOGIA

Os derivados cumarínicos são anticoagulantes indiretos, só atuando in vivo. Sua ação é baseada na inibição das enzimas responsáveis pela ativação da vitamina K (cofator para ativação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X). Agem também diretamente nos vasos, causando vasodilatação e ingurgitamento que provocam aumento da fragilidade vascular. Devido a esses mecanismos, causam distúrbios hemorrágicos.

A coagulação normal é responsável pela prevenção da perda sanguínea e produção de meios para restauração da integridade dos vasos. Acontece em etapas: a) vasoconstrição e tampão plaquetário; b) cascata de coagulação com a formação de fibrina; c) fase fibrinolítica responsável pela homeostase, impedindo a coagulação espontânea e a perda da fluidez sanguínea.

A cascata de coagulação possui duas vias, a intrínseca e a extrínseca. Cada via é ativada de maneira diferente e possui seus próprios fatores de coagulação. Elas se encontram em um ponto comum, a ativação dos fatores IX e X, que culmina na formação da fibrina. A fibrina insolúvel funciona como tampão mais eficaz que o plaquetário, na parede lesada do vaso, e favorece sua restauração. A via intrínseca pode ser avaliada pelo tempo de tromboplastina parcial (PTT) e a via extrínseca pelo tempo de protrombina (PT) (Figura 50.2).

A vitamina K existe em cinco formas, de K1 a K5. A vitamina K1, na sua forma ativa, é um cofator na cascata de coagulação, que ativa os fatores de coagulação II, VII, IX e X durante a coagulação. Para chegar à forma ativa sofre ação da vitamina K1-2,3 epóxido redutase no fígado. São essas enzimas que os cumarínicos têm como alvo, inibindo-as e impedindo a ativação de novos fatores de coagulação (Figura 50.3).

Podem ocorrer intoxicações por exposição oral, mais frequentemente, e por exposição inalatória e cutânea. Os derivados cumarínicos são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal em duas a três horas. Após absorção, 99% do warfarin são transportados pela albumina, distribuem-se amplamente em todos os tecidos e se acumulam rapidamente no fígado até a saturação do sistema microssomal. Os anticoagulantes tanto de curta quanto de longa duração ligam-se aos mesmos sítios no fígado, sendo sua porção livre a responsável pela ação farmacológica.

O distúrbio hemorrágico tem início após a degradação dos fatores de coagulação já produzidos e circulantes, pois a falta da vitamina K só interfere na ativação de novos fatores de coagulação. Baseado na meia-vida dos fatores de coagulação (fator VII de quatro a sete horas, fator IX de 24 horas, fator X de 36 a 48 horas e fator II de 50 horas) espera-se prolongamento do tempo de protrombina somente quando esses estiverem em torno de 25% de seus valores. Consequentemente, são necessárias pelo menos três meias-vidas do fator VII (12 a 24 horas) para o início das alterações na coagulação. O pico de ação é alcançado em 72 a 96 horas depois, devido às meias-vidas maiores dos fatores II, IX e X.

O warfarin é distribuído no organismo a 0,1 a 0,17 L/kg e é capaz de atravessar a placenta, sendo contraindicado durante a gestação, principalmente durante o terceiro trimestre, devido a seu efeito teratogênico (defeitos no sistema nervoso central, prematuridade e aborto espontâneo, entre outros). A presença desse derivado cumarínico já foi relatada no leite materno, porém sem atividade anticoagulante.

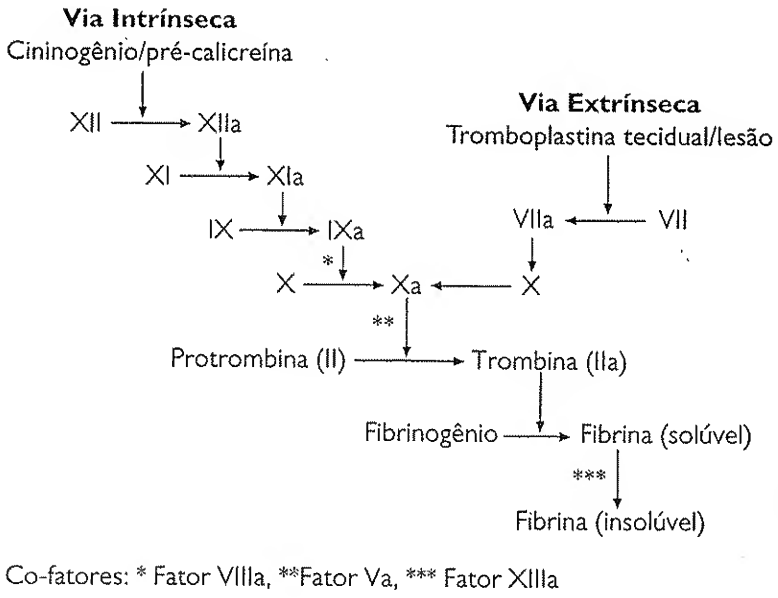


Figura 50.2 Cascata de Coagulação resumida.

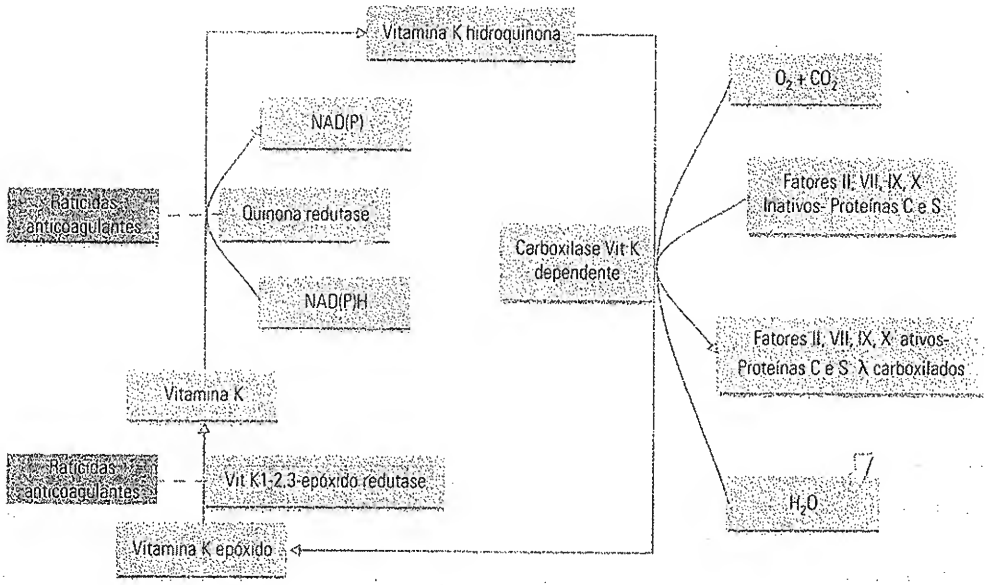


Figura 50.3 Ação dos raticidas anticoagulantes no ciclo da vitamina K. Adaptado de: Watt BE; Proudfoot AT; Bradberry SM; Vale JA. Anticoagulant rodenticides. Toxicol Rev; 24(4):259-69, 2005.

A metabolização do warfarin para subprodutos inativos acontece no fígado através do citocromo P450. Posteriormente, são conjugados com o ácido glicurônico e excretados na bile, retornando ao organismo através da circulação entero-hepática. Após esses processos, 92% são excretados pela urina e o restante é eliminado inalterado nas fezes. As indanedionas também sofrem hidroxilação. A meia-vida média do warfarin, ingerido em dose única, é de 36 a 42 horas e sua ação acontece até dois a sete dias após a ingestão, podendo ser maior em pacientes hepatopatas.

Algumas drogas, quando administradas em associação aos derivados cumarínicos, podem diminuir ou potencializar seus efeitos (Quadro 50.3).

Quadro 50.3 Drogas que interferem no efeito dos cumarínicos

Potencializam os efeitos		Virtualizam os efeitos
Alopurinol	Esteroides anabólicos	Anticoncepcional oral
Amiodarona	Etanol	Barbitúrico
Antidepressivos tricíclicos	Fenotiazídicos	Carbamazepina
Antiinflamatórios não-esteroides	Glucagon	Colestiramina
Cefalosporina	Metronidazol	Vitamina C
Cimetidina	Miconazol	Vitamina K
Clofibrato	Paracetamol	
Cloranfenicol	Propranolol	
Diazóxido	Sulfonamidas	
Dissulfiram	Sulfonilureia	
Drogas tireoidianas	Tolbutamida	
Eritromicina		

Ainda existem poucos dados sobre a farmacocinética dos superwarfarins. Sabe-se que o brodifacoum é absorvido por via oral e sua distribuição ocorre a 1,0 L/kg. Os anticoagulantes de segunda geração, como brodifacoum e flucoumafen, são excretados predominantemente como compostos não metabolizados. O difenacoum parece sofrer metabolismo hepático substancial. A meia-vida do brodifacoum varia entre 16 e 62 dias, podendo seus efeitos permanecer por 42 a 540 dias, de acordo com relatos da literatura. Dos outros superwarfarins não se conhece a meia-vida, mas supõe-se que seja três vezes a do warfarin e varie com a dose ingerida.

As características farmacológicas do brodifacoum, como o grande volume de distribuição, meia-vida longa, circulação entero-hepática e alta lipossolubilidade, geram alta concentração hepática e contribuem para o prolongamento de seus efeitos entre 45 dias e oito meses. O brodifacoum é 100 vezes mais potente que o warfarin. A maior potência e a longa duração dos superwarfarins parecem ser devidas à maior afinidade pela vitamina K1 redutase, a interromper em mais de um ponto o seu ciclo, ao acúmulo hepático e à meia-vida muito prolongada.

A intensidade do quadro clínico na intoxicação por anticoagulantes orais ou raticidas depende da dose ingerida do anticoagulante. Os anticoagulantes orais possuem maior quantidade de warfarin por unidade em sua apresentação, na comparação com os raticidas, ocasionando sintomas com reduzidas ingestões.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A ingestão de cumarínicos com intenção de autoextermínio é comum e essa hipótese deve ser aventada em paciente com síndrome hemorrágica na sala de emergência e história de auto-extermínio.

A história clínica deve ser sempre cuidadosamente levantada. As apresentações cumarínicas possuem um corante (azul, rosa ou verde) que facilita a detecção de sua ingestão em crianças pela presença dessas cores ao redor e dentro de sua boca, não mantendo, entretanto, relação com a quantidade ingerida. Por outro lado, tornam-se mais atraentes, facilitando o acidente (Figura 50.4). Alguns fabricantes têm adicionado aos produtos substâncias amargas como bitrex (benzoato de denatônio), no intuito de reduzir acidentes.

É importante realizar o diagnóstico correto de um distúrbio hemorrágico causado agudamente pela ingestão de cumarínicos daquele previamente existente ou desencadeado por outros fatores. Deve-se suspeitar de diátese hemorrágica sempre que a resposta ao tratamento for aquém da esperada e houver história de sangramentos espontâneos prévios à ingestão do cumarínico (Quadro 50.4).

Deve-se ter cuidado com alguns produtos clandestinos que são contaminados com outros praguicidas, como o aldicarb granulado ("chumbinho"), para forjar melhor efetividade para os compradores, eliminando rapidamente os ratos que o ingerem (Figura 50.5). Entretanto, o produto perde a efetividade, pois os animais morrem e não levam as iscas para o ninho, não eliminando a família. Esses produtos, se ingeridos, podem causar intoxicação grave por anticolinesterásicos (ver capítulo de anticolinesterásicos).

O paciente, após uma ingestão única de raticida, pode apresentar-se assintomático, principalmente se for acidental (ingestão de pequena quantidade) e se for um derivado cumarínico simples.

Figura 50.4 Várias apresentações de raticidas.

Quadro 50.4 Drogas que interferem no efeito dos cumarínicos

Causas hereditárias	Causas adquiridas
Hemofilia A e B	CIVD
Doença de Von Willebrand	Deficiência de vitamina K
Deficiência dos fatores II, VII, X e fibrinogênio	Insuficiência hepática
	Superdosagem de medicação
	Uso de heparina

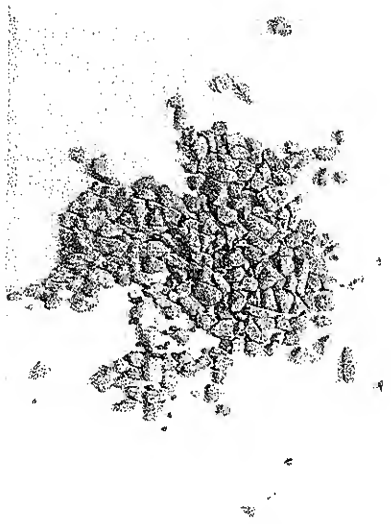


Figura 50.5 Raticida cumarínico adulterado com aldicarb (chumbinho).

A maioria das crianças com menos de seis anos de idade mantém-se assintomática após uma ingestão acidental isolada de raticidas cumarínicos, por se tratar normalmente de ingestão de baixa dose.

Após a ingestão podem ocorrer sintomas inespecíficos como náusea, vômitos e dor abdominal, normalmente em cólica, que não estão relacionados à coagulopatia. O mecanismo ainda é desconhecido.

A coagulopatia é o sintoma mais evidente e ocorre normalmente após a ingestão oral aguda de grande quantidade de anticoagulantes e raramente por via inalatória ou cutânea. Doses de 5 a 10 mg/dia durante três a cinco dias de warfarin e 0,12 mg/kg de brodifacoum são capazes de desencadear sintomas. Entretanto, a exposição crônica, mesmo em baixas doses diárias, por qualquer via, leva a alto risco de distúrbios hemorrágicos. Há relatos na literatura de coagulopatia grave e prolongada em trabalhadores de fábricas de superwarafarins e em aplicadores de pesticidas que não usavam equipamentos de proteção individual adequado. Pacientes previamente anticoagulados, com disfunção hepática, desnutridos ou com sangramentos apresentam mais risco de distúrbios hemorrágicos após ingestão de cumarínicos.

O período de latência entre a ingestão e a manifestação dos sangramentos geralmente dura um a três dias, mas há relatos de até 10 dias. A hemorragia geralmente inicia de forma espontânea, mas eventualmente pode ser desencadeada por trauma. As hemorragias podem acometer qualquer orgão após a ingestão de significativa quantidade de cumarínicos.

- sinais hemorrágicos mais comuns: epistaxe, macro-hematúria, sangramento uterino anormal, gengivorragia, equimoses, hematomas subcutâneos, hematêmese, melena, sangramento retal e sangramento intrabdominal.
- sinais hemorrágicos pouco comuns: hematomas musculares, hemoptise, hemorragia pulmonar (risco de asfixia), hemorragia faringeana (risco de compressão das vias aéreas), hemorragias intracerebral e subdural, tanto intracraniana quanto espinhal, hemotórax e hemorragia conjuntival.

O sangramento gastrintestinal, apesar de relativamente frequente, raramente é de magnitude suficiente para causar risco de morte. Os casos mais graves, que são raríssimos, podem evoluir com choque e óbito.

As complicações mais graves das hemorragias são quando elas acontecem em espaços anatômicos fechados. A principal causa de óbito são os sangramentos intracranianos. Os sangramentos da musculatura da perna podem causar síndrome de compartimento. Hemorragia pulmonar também pode ser fatal, mas é menos frequente. Há relato de hemorragia vesical e edema causando obstrução da junção ureterovesical, resultando em obstrução com hidronefrose.

EXAMES COMPLEMENTARES

O tempo de protrombina (avalia os fatores de coagulação II, VII e X, não sendo sensível ao fator IX) é importante na avaliação do paciente. A Relação Normatizada Internacional (RNI) para avaliação do tempo de protrombina é fidedigna e reprodutível para a adequada verificação do estado de coagulação do paciente. O tempo de protrombina (RNI) deve ser solicitado entre 36 e 48 horas após a exposição. Se o RNI permanecer normal, não há necessidade de intervenção. Nos pacientes em que houve necessidade de reversão da coagulopatia, deve-se acompanhar o RNI por duas semanas após o término do tratamento.

Tanto o TTPa quanto o RNI devem estar normais se colhidos poucas horas após a intoxicação. Se estiverem alterados nesse período, devem-se afastar coagulopatia ou anticoagulação prévias ou a exposição pode ter ocorrido há mais tempo do que o informado.

O hemograma completo pode ser útil para afastar trombocitopenia e, nos casos em que houve sangramento.

Os anticoagulantes e os fatores dependentes de vitamina K não são dosados rotineiramente, pois não influenciam a condução da intoxicação no paciente. Os níveis sanguíneos dos fatores de coagulação estarão baixos, mesmo antes de haver alteração do RNI. A administração de vitamina K estará indicada apenas nos casos em que houver alteração do RNI ou sangramentos.

Existem vários métodos descritos para mensuração da concentração sérica dos superwarfarins, mas nenhum deles amplamente disponível em nosso meio e, portanto, de pouca utilidade prática no tratamento dessa intoxicação. Na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII não é feita de rotina a medição dos níveis séricos de raticidas cumarínicos.

Na suspeita de diátese hemorrágica (trombocitopenia, doença hepática, hemofilias ou leucemia), o tempo de tromboplastina parcial, concentração de fibrinogênio, tempo de sangramento e plaquetas e as provas de função hepática ajudam no diagnóstico diferencial.

Tomografia computadorizada cerebral deve ser realizada quando houver suspeita de sangramento intracraniano.

TRATAMENTO

Está indicada a indução de vômito ou lavagem gástrica, preferencialmente até duas horas após a ingestão. Alguns autores sugerem que a descontaminação gástrica após uma única ingestão de derivado cumarínico simples ou superwarfarin não precisa ser realizada. Eles baseiam-se nos pequenos efeitos ocorridos frente à grande frequência de ingestão desses raticidas.

O carvão ativado está indicado até 12 horas após a ingestão de cumarínicos. Se a dose ingerida for baixa, basta uma única dose de carvão ativado e podem ser dispensadas outras medidas de descontaminação gástrica. Nos casos de ingestão repetida do tóxico e em pacientes com risco hemorrágico não é recomendada a indução de vômito, devido à possibilidade de hemorragias, principalmente secundárias ao aumento da pressão intracraniana.

As intoxicações graves são muito raras. Cuidado também deve ser tomado com a prescrição de dro-

gas que possam aumentar o sangramento ou diminuir a metabolização do anticoagulante ingerido.

Em caso de sangramento está indicado uso de plasma fresco congelado e administração de vitamina K, pois os fatores de coagulação transfundidos serão rapidamente degradados.

A administração da vitamina K1 (fitomenadiona) só é indicada quando houver prolongamento do tempo de protrombina e/ou sangramento ativo. Na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII ela não é administrada profilaticamente em pacientes sem sangramento e/ou sem alteração de protrombina. Se for administrada profilaticamente após a ingestão de cumarínico, o tempo de protrombina não servirá como parâmetro para determinar o grau de gravidade da intoxicação passadas 48 horas da ingestão, devendo o paciente ser monitorizado por no mínimo cinco dias.

Nos pacientes que já estavam em anticoagulação e que necessitem permanecer anticoagulados por motivos clínicos, se houver sangramento, deve-se suspender o anticoagulante oral e administrar plasma fresco congelado.

Não deve ser usada outra vitamina K senão a K1 (Kanakion®, Vikatron®). A dose utilizada varia de 5 a 10 mg para adultos e 1 a 5 mg para crianças, podendo ser repetida a cada seis ou oito horas, se necessário. Doses até 200 mg/dia podem ser usadas. O uso da vitamina K deve ser mantido enquanto houver alterações no RNI; e a duração do tratamento varia de 40 a 300 dias.

A via de administração usada geralmente é a intramuscular nos casos de baixo risco de sangramento e a intravenosa nos indivíduos que estejam com sangramento ativo. A vitamina K por via intravenosa, é usada raramente. No caso de administração intravenosa, a vitamina K deve ser diluída em água destilada e administrada lentamente. O início de ação da vitamina K1 acontece seis horas após a administração (pico de ação 24 horas).

O complexo de protrombina (concentrado de ativadores e precursores dos fatores vitamina K dependentes II, VII, IX, X) pode ser utilizado; entretanto, devido à demora do início de ação e ao seu risco de infecção, está indicado somente nos casos graves de hemorragia gastrintestinal volumoso e hemorragia intracraniana.

A alta do paciente assintomático que ingeriu pequena quantidade do veneno pode ocorrer após seis horas do acidente. Deve-se orientar o paciente e/ou responsável para retorno ao serviço em caso de novos sinais ou sintomas ou após 48 horas da ingestão, para nova avaliação clínica e laboratorial, se necessário. Os pacientes que ingeriram grande quantidade ou que estejam sintomáticos devem permanecer em observação até a melhora do coagulograma e/ou melhora clínica. No caso de intoxicação por superwarfarins, é aconselhável o retorno em duas semanas, com repetição do RNI.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é bom, de modo geral, principalmente se a ingestão for acidental. Deve-se ter cautela frente à grande ingestão de superwarfarin e nos casos de hemorragias intracranianas e gastrintestinais.

INDÊNICOS

Os indênicos também são raticidas anticoagulantes que têm como estrutura básica o indeno-1,3-diona. Esse grupo é composto de vários agentes: difacinona, pindona e valona, entre outros, que também causam coagulopatia por inibição das enzimas da cascata da coagulação (Quadro 50.5).

Quadro 50.5 Raticidas indênicos

[illegible]	[illegible]
Clorofacinona	Ratomet®, Ramucide®, Rozol®, Microzul®, Raviac®, Topitox®, Liphadione®, Microsul®
Difacinona	Difenadione®, Dipanix®, Ramik®, Promar®, Didandin®, Diphacine®, Distrac®, Gold Crest®, Kill-Ko®, P.C.Q®
Pindona	Pival®, Pivalyn®, Pivacin®, Pivalyl®, Pivalylvalone®, Tri-ban®
Valona	Valone®, PMP-Tracking Powder®

A difacinona, a pindona e a valona têm cor amarela e são usadas como iscas parafinadas e resinadas na forma de grânulos, pellets ou blocos. Os representantes desse grupo são bem absorvidos pelos tratos digestivo e respiratório e pela pele. A ingestão de 4 mg de difacinona provoca queda da protrombina, que retorna ao normal após 72 horas. Sua meia-vida gira em torno de 20 horas.

Estudos com doses letais de difacinona em animais, além da coagulopatia, causaram esforço respiratório, fraqueza muscular, excitabilidade e arritmias cardíacas. A difacinona causa hepatotoxicidade em animais silvestres.

A farmacocinética, o mecanismo de ação, o quadro clínico e o tratamento são os mesmos indicados para a intoxicação por cumarínicos.

FLUORACETATO DE SÓDIO

O fluoracetato de sódio (fluoracetato de sódio, monofluoracetato de sódio, composto 1080 e Mão-branca®) foi desenvolvido durante a Segunda Guerra Mundial a partir de plantas como a palicourea e acácia para substituir os raticidas que não podiam mais ser importados. Hoje, seu uso é proibido devido à sua alta toxicidade para homens. A fluoracetamina é um composto que possui o mesmo mecanismo de ação do fluoracetato, sendo, porém, menos tóxico.

FARMACOLOGIA

A absorção dessa substância acontece rapidamente no trato gastrintestinal. Também ocorre por via respiratória e através das mucosas e da pele com solução de continuidade. A excreção, ao contrário, acontece lentamente. A ação decorre de sua metabolização a fluoracitrato, um inibidor de enzimas do ciclo de Krebs, bloqueando a produção de energia na célula. Essa transformação, fundamental para sua toxicidade, faz com que haja período de latência de 30 a 150 minutos até o início de seu efeito tóxico. Doses tóxicas variam de 3 a 6 mg/kg de fluoracetato de sódio e 13 a 15 mg/kg de fluoracetamina.

A diminuição da produção de energia celular (ATPs) leva à hidrólise rápida do glicogênio hepático e à busca por outras fontes de energia, aumentando a formação de corpos cetônicos e a neoglicogênese. A acidose lática e a cetoacidose contribuem para que haja acidose metabólica importante. É observada, também, diminuição da calcemia, favorecendo o aparecimento de arritmias e de convulsões. A inibição do ciclo de Krebs leva à depleção do glutamato no organismo. O glutamato é necessário para o metabolismo da amônia pelo ciclo da ureia, ocorrendo acúmulo de amônia, e também é precursor para a síntese de glutamina, neurotransmissor importante para a função cerebral. O acúmulo da ureia e a depleção da glutamina podem causar convulsão e o coma.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sintomatologia inicia-se cerca de 30 minutos após a ingestão. Os primeiros sinais e sintomas são gastrintestinais: náuseas, vômitos e dores abdominais. As manifestações mais graves ocorrem 40 a 60 minutos após a exposição e são alterações relacionadas ao sistema nervoso central (SNC): agitação, sudorese profusa, ansiedade, estupor e coma que pode persistir por vários dias. Convulsão é a manifestação mais comum e pode ser recorrente. Alterações do aparelho respiratório, como depressão respiratória, quando existem, são secundárias às alterações do SNC. No aparelho cardiovascular pode haver hipotensão, taquiarritmias, alterações eletrocardiográficas (segmento ST, ondas T e prolongamento do intervalo QT) e fibrilação ventricular. Há relatos de degeneração tubular levando à insuficiência renal aguda reversível. A morte pode acontecer, principalmente devido à parada respiratória (secundária a edema pulmonar ou convulsões) e fibrilação ventricular.

Trata-se de uma intoxicação grave, que apresenta alta taxa de mortalidade.

EXAMES COMPLEMENTARES

A monitorização cardíaca com ECG da função respiratória e do pH sanguíneo por meio de gasometrias é extremamente importante e deve ser realizada preferencialmente em unidades de tratamento intensivo. O cálcio sérico deve ser medido seriadamente. A função renal também deve ser acompanhada, para a detecção precoce de problemas renais e para a instituição do tratamento imediato. Os níveis de fluoracetato de sódio podem ser medidos por cromatografia gasosa, não sendo, porém, utilizados na urgência.

TRATAMENTO

O paciente, geralmente, chega ao serviço de emergência com quadro grave: depressão respiratória, choque e/ou parada cardiorrespiratória. A

abordagem inicial do paciente deve estar voltada para medidas de manutenção da vida: intubação endotraqueal, canulação de veia com jelco calibroso, tratamento das convulsões com benzodiazepínicos e infusão rápida de cristaloides.

Os pacientes que estiverem com hipocalcemia e/ou tetania devem receber gluconato de cálcio por via intravenosa. As arritmias cardíacas parecem ser agravadas pela hipocalcemia e há relatos de reversão de arritmias e reversão do alargamento do QT com a correção da hipocalcemia. A acidose metabólica grave pode contribuir para a hipotensão e deve ser tratada com infusão de bicarbonato de sódio por via intravenosa.

A lavagem gástrica e o uso de carvão ativado estão indicados até duas horas após a ingestão, exceto em casos especiais de indicação tardia. Não há antídoto específico. O uso de monacetin (monacetato de glicerol), acetamida associado à glicose e de álcool etílico, tem efeito ainda não comprovado na intoxicação por esse raticida. O tratamento é suportivo e deve ser realizado de preferência em Centro de Terapia Intensiva.

PROGNÓSTICO

Os sobreviventes, mesmo dos casos graves, normalmente apresentam recuperação completa se o suporte clínico inicial for adequado. As sequelas a longo prazo, quando ocorrem, são, em geral, neurológicas e associadas à hipóxia por insuficiência respiratória e parada cardiorrespiratória.

SULFATO DE TÁLIO

O sulfato de tálio é um produto insípido e inodoro, usado em indústrias, em remédios homeopáticos e também em raticidas. Nesta última forma apresenta-se em iscas atrativas, xarope ou pasta gelatinosa. Seu uso está proibido nos EUA desde 1965 e também no Brasil. O tálio é um metal pesado, mais tóxico que o chumbo e tão tóxico quanto o arsênio.

FARMACOLOGIA

Rapidamente absorvido pelos tratos gastrintestinal e respiratório e pela pele, 70% são transportados ligados à hemoglobina e distribuídos uniformemente pelo corpo, concentrando-se nos rins, fígado, músculo, baço e pulmão. Atravessa a barreira hematoencefálica, concentrando-se no cérebro em menor proporção. É excretado pelas fezes e, principalmente, pela urina. Isso acontece de forma lenta devido ao seu armazenamento nos rins, cérebro e baço. Doses tóxicas variam de 10 a 15 mg/kg.

Age ligando-se a grupos sulfidrila, principalmente nas mitocôndrias, interferindo em reações de fosforilação oxidativa, impedindo a respiração celular e, consequentemente, a produção de energia pela célula. Impede também o fluxo de potássio através da membrana celular, despolarizando-a. Interfere na biossíntese do grupamento heme e na produção de proteínas. Aumenta o cálcio intracelular e gera deficiência de riboflavina após sua ligação a ela e a seus cofatores.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro agudo caracteriza-se por distúrbios gastrintestinais iniciados três a quatro horas após a ingestão. O paciente evolui com náusea, vômitos, anorexia, dor abdominal, diarreia com fezes sanguinolentas ou constipação.

O sistema nervoso central também é afetado (12 a 24 horas após a ingestão), gerando desde distúrbios psíquicos até neurológicos, como desorientação, delírio, amnésia de longa duração, letargia, astenia, sonolência, hiper-reflexia, ataxia, convulsão, mialgia, paralisia, arritmias cardíacas e coma. Alterações do sistema nervoso autônomo, como taquicardia, hipertensão arterial, febre (sinal de mau prognóstico), salivação e sudorese, também acontecem. Na área dermatológica acontecem erupção cutânea, exantema, distrofia ungueal e alopécia. A morte pode ser consequência de colapso cardiovascular ou falência respiratória.

Alguns sintomas aparecem mais tardiamente (após uma semana), como constipação refratária ao uso de laxativos; polineurite, após duas semanas, iniciando pelas extremidades; e alopécia e distrofia ungueal, após três semanas da ingestão. O diagnóstico pode ser suspeitado após o aparecimento de uma faixa preta na raiz do cabelo.

Cronicamente, podem ocorrer alopécia, erosão ungueal, neuropatia periférica e psicose.

EXAMES COMPLEMENTARES

Função hepática e exame de urina rotina devem ser solicitados, podendo apresentar-se alterados na intoxicação por sulfato de tálio. A dosagem dessa substância pode ser feita em fio de cabelo, na urina e no sangue, não sendo realizada rotineiramente por exigir metodologia difícil e demorada.

TRATAMENTO

Após contato cutâneo com esse raticida, deve ser feita limpeza das áreas contaminadas com água e sabão e a troca das roupas do paciente. Após ingestão estão indicadas a lavagem gástrica e a administração de carvão ativado em doses seriadas para diminuir a absorção do sulfato de tálio.

As medidas de suporte devem ser realizadas nos pacientes graves: intubação endotraqueal e ventilação mecânica. As convulsões são tratadas com benzodiazepínicos.

O uso de cloreto de potássio como quelante não é indicado, pois ele aumenta os níveis sanguíneos e a toxicidade, para posteriormente aumentar a excreção. O azul da Prússia impede a circulação entero-hepática e é muito usado na Europa. O ditiazono tem efeito protetor em animais de laboratório, não tendo sido testado em homens.

A hemoperfusão tem efeito limitado, mas pode ser usado nos casos graves.

ANTU

Nomes comerciais: Anturat®, Bantu®, Rattract®, Kill Kantz®, Krysid®, Nott's®, Rat-tu®, College Brand Rodenticide®.

O ANTU ou alfa-naftil-tioureia é um raticida de cor cinza, sabor amargo, insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos. Ele é bem absorvido por via cutânea, respiratória e digestiva. É usado no combate ao rato Norway, sendo pouco tóxico para os homens e animais herbívoros. Sua dose letal para o homem é de 4 g/kg. Está proibido no Brasil.

Os efeitos esperados após a ingestão do ANTU são: dispneia, cianose, edema pulmonar, derrame pleural e aumento de secreção brônquica. O comprometimento hepático é raro, mas foi relatado. A exposição crônica acarreta distúrbios da tireoide, como hipotireoidismo, e da adrenal.

A β-naftilamina, uma impureza de fabricação que depois de absorvida pelo organismo é convertida em α-hidroxi-β-naftilamina, possui atividade carcinogênica.

O tratamento é suportivo. Os casos que evoluem com comprometimento pulmonar grave podem exigir intubação endotraqueal e suporte ventilatório mecânico. Se a via de intoxicação foi a digestiva, está indicada descontaminação gástrica até duas horas após a ingestão e o carvão ativado pode ser usado até 12 horas após. É aconselhável manter o paciente em observação hospitalar por 72 horas, devido ao risco de desenvolvimento de edema agudo de pulmão.

CARBONATO DE BÁRIO

Os raticidas à base de bário são proibidos nos EUA e no Brasil. Originalmente, o bário é um pó branco e insípido, mas pode receber aditivos que modificam a sua cor. Geralmente, é usado como isca em concentrações variadas (de 20 a 25%). Os sais de bário solúveis (sulfeto, cloreto, clorato e nitrato) são muito tóxicos, mas os insolúveis, como o sulfato de bário, usados como contraste em radiografias, não são tóxicos. Há relatos de intoxicações por bário após a ingestão acidental de fogos de artifício contendo bário.

A ingestão de 200 mg pode levar a manifestações tóxicas. A dose letal de carbonato de bário para o homem situa-se em torno de 2 gramas, porém pode variar de 1 a 30 gramas, dependendo de sua absorção, do pH gástrico e da ingestão concomitante de alimento rico em sulfato. O pico sérico ocorre após duas horas da ingestão e a meia-vida é de três a seis dias.

O carbonato de bário produz bloqueio muscular despolarizante, inicialmente levando à fasciculação muscular e, posteriormente, paralisia muscular, inclusive da musculatura do aparelho respiratório e do coração. Ocorre também a hipocalemia devido ao bloqueio dos canais de potássio pelo bário iônico, interferindo na difusão passiva do potássio.

Os primeiros sinais e sintomas após a ingestão do carbonato de bário são os gastrintestinais: náuseas, vômitos, diarreia e cólica abdominal (que iniciam

45 a 90 minutos após a exposição). Imediatamente após ou concomitantemente, surgem: cefaleia; fraqueza muscular generalizada; parestesia perioral nas mãos e pés; disartria, fasciculações musculares, câimbras e paralisia, podendo levar à parada respiratória. São também descritos: depressão do sensório, convulsão, midríase (nas primeiras duas horas da intoxicação) e hipertensão arterial. Pode ocorrer hipocalemia grave e provocar arritmias cardíacas.

Na prática clínica não é feita dosagem do veneno. A avaliação laboratorial será útil para condução do caso. O ionograma seriado deve ser feito nas primeiras 24 horas, quando se tem mais chance de desenvolvimento de hipocalemia grave. A gasometria arterial é útil nos casos que tenham evoluído com insuficiência respiratória aguda. O eletrocardiograma seriado pode detectar arritmias e sinais sugestivos de hipocalemia.

A descontaminação gástrica deve ser feita utilizando sulfato de sódio (30 g em 250 mL de água) para formar sulfato de bário, que é insolúvel, diminuindo sua absorção pelo trato digestivo. Esse procedimento pode ser repetido em uma hora.

O padrão respiratório deve ser rigorosamente observado e, em caso de depressão respiratória, o paciente deve ser intubado e colocado em ventilação mecânica.

Todo paciente com intoxicação por carbonato de bário deve ter canulada uma veia periférica com jelco calibroso para permitir reposição hidroeletrolítica, especialmente de potássio.

O prognóstico é bom se o paciente receber os cuidados adequados nas primeiras 24 horas da intoxicação. Se não houve complicações, como hipoxemia prolongada e arritmias cardíacas graves, o paciente recupera-se completamente.

CILA VERMELHA (RED SQUILL)

Nomes comerciais: Deathdiet®, Rat Snax®, Rat Squill®, Rat Nip®, Rat Not®, Rodine®.

A cila vermelha (red squill) é o raticida mais antigo, conhecido desde a Idade Média, produzido a partir dos bulbos da variedade vermelha da planta *Urginea maritima* ou cebola-do-mar. É mais comum nos países do Mediterrâneo, sendo pouco usado em nosso meio. O efeito tóxico é produzido por dois glicosídios cardíacos: cilarena A e B, que agem como os digitálicos.

O quadro tóxico é idêntico ao produzido pelos digitálicos. O red squill provoca intensos vômitos em humanos, o que diminui a quantidade absorvida. Os glicosídios são pouco absorvidos pelo intestino. A parte absorvida pelo trato gastrintestinal é rapidamente excretada.

As primeiras manifestações, após a ingestão, são as gastrintestinais, provocadas pelas saponinas presentes na cebola-do-mar: vômitos, dor abdominal e diarreia. Baixo percentual absorvido é suficiente para levar à sintomatologia sistêmica, como parestesias, convulsões e arritmias cardíacas, inclusive fibrilação ventricular.

A descontaminação gástrica, quando houver dúvida sobre a eficácia dos vômitos que já ocorreram, deve ser feita por lavagem gástrica. Está indicada uma única dose de carvão ativado até quatro horas da ingestão, já que a absorção intestinal é pouco significativa.

Os distúrbios hidroeletrolíticos causados pelos vômitos devem ser prontamente tratados. O restante do tratamento é o mesmo descrito no capítulo de digitálicos, incluindo o uso de anticorpos antidigoxina.

COLECALCIFEROL

O colecalciferol (vitamina D3) é considerado um raticida novo, usado com esse propósito desde a década de 80. Ele é um raticida potente porque os ratos são muito sensíveis a variações do cálcio sérico. Ainda existem poucos casos relatados de intoxicação humana por esse agente como raticida e há informações de intoxicação por consumo excessivo de suplementos de vitamina D oral.

Após a ingestão, o colecalciferol é rapidamente absorvido no intestino delgado, se a absorção de lípidios não estiver comprometida. A meia-vida da vitamina D sérica é de 19 a 25 horas, mas os metabólitos 25-hidroxilados do colecalciferol, após administração crônica de altas doses, são armazenados nos músculos e gordura corporal e a hipercalcemia pode perdurar por dois ou mais meses (meia-vida de 15 a 30 dias), necessitando de acompanhamento prolongado. Os metabólitos da vitamina D são excretados predominantemente pela via biliar. Apesar de haver alguma reabsorção intestinal da vitamina D excretada, o mecanismo responsável pela manutenção da hi-

percalcemia do paciente é o seu grande volume de distribuição.

A toxicidade aguda é rara e verifica-se após ingestão de altas doses, bem acima de 20.000 UI/dia (500 µg/dia). As manifestações clínicas surgem quando o cálcio sérico ultrapassa o valor de 12 mg/dL. Os sintomas após ingestão aguda incluem: anorexia, náuseas, vômitos, constipação ou diarreia, prurido, cefaleia, desânimo, apatia e tonteira. Pode haver polineuropatia periférica. Os efeitos tóxicos mais importantes geralmente se dão por ingestão contínua, por alguns dias, secundários à hipercalcemia crônica. Cálcio sérico acima de 13 mg/dL causa calcificação de grandes vasos e do endocárdio, arritmias cardíacas e infarto do miocárdio e alterações da musculatura estriada. Podem ocorrer nefrocalcinose, insuficiência renal, nefropatia causando albuminúria e incapacidade de concentrar a urina, anemia normocítica, calcinose articular, periarticular e desmineralização óssea. Em crianças pode causar estenose aórtica supravalvar e retardo mental.

EXAMES COMPLEMENTARES

A dosagem do nível sérico do cálcio é o exame mais importante nessa intoxicação, orientando o tratamento e definindo o prognóstico. Deve ser solicitado na admissão do paciente, para se ter a dosagem basal, e após 24 horas, pois só a partir desse momento começa a subir a dosagem sérica do cálcio. Os níveis séricos do fosfato e outros íons também devem ser monitorizados. A dosagem da vitamina D ainda não é amplamente acessível, portanto, pouco útil nessa intoxicação.

TRATAMENTO

Cuidados suportivos e dieta pobre em cálcio deve ser iniciada. Os pacientes usuários de glicosídeos cardíacos devem ser monitorizados devido ao risco aumentado de arritmias cardíacas.

Nos casos de ingestão de grande quantidade está indicada a lavagem gástrica até duas horas após ou mais dependendo da estase gástrica. O uso de carvão ativado seriado também está indicado. O ergocalciferal apresenta circulação entero-hepática, podendo também ser usado para tentar baixar a calcemia, a colestiramina, 12 a 16 g/dia. E por ser lipossolúvel, a administração oral de óleo mineral pode auxiliar na excreção fecal do calciferol. A diurese forçada por furosemida (20 a 40 mg, EV, a cada quatro a seis horas) ajuda na eliminação do cálcio, devendo-se manter o débito urinário acima de 3 mL/kg/h. A prednisona, 1 mg/kg/dia (máximo de 20 mg/dia), diminui o cálcio sérico e pode ser usada por até duas semanas, mas eventualmente causa elevação rebote do cálcio sérico após a sua remoção. O alendronato via oral ou por sonda nasogástrica pode ser usado em crianças. A hemodiálise ou a diálise peritoneal podem ser úteis para reduzir os níveis séricos de cálcio e aumentar a sua eliminação.

A calcitonina tem pouco valor na intoxicação humana, mas é usada na dose de 4 UI/kg a cada 12 horas, por via intramuscular, por dois a cinco dias. Se forem observados sinais de hipocalcemia (tetania e arritmias cardíacas) secundária ao tratamento, deve ser administrado gluconato de cálcio por via intravenosa. Há descrições isoladas de uso, nos casos refratários, do EDTA e da mitramicina, mas seu uso ainda não é bem estudado.

BROMETALINA

O brometalina é um raticida moderno, introduzido no mercado em 1985. Atualmente, nos EUA, ele tem sido associado a uma substância conhecida como bitrex. A motivação dessa mistura é evitar a ingestão por seres humanos, já que o bitrex tem péssimo gosto, o que impede a ingestão de grandes quantidades de brometalina pelo homem. Não há registro de intoxicação por brometalina na Unidade de Toxicologia do Hospital João XXIII.

O brometalina é metabolizado em desmetilbrometalina nos mamíferos, que tem mais potência como neurotoxina, prolongando os efeitos tóxicos desse raticida. As manifestações relacionadas ao sistema nervoso central são secundárias ao desacoplamento da fosforilação oxidativa. Observa-se degeneração espongiforme da substância branca cerebral à histologia. Para que se estabeleça quadro grave de intoxicação humana é necessária a ingestão de grande quantidade por quilograma de peso. Ainda há pouca informação sobre a toxicologia do brometalina em humanos, mas há caso de morte após ingestão de 0,33 mg/kg.

A sintomatologia nos casos graves compreende: paralisia, tremores, convulsões, aumento da pressão do liquor, edema cerebral, coma e óbito. O brometalina pode ser detectado nos tecidos por meio de cromatografia com captura de elétron, não sendo, entretanto, exame útil na sala de emergência.

Trata-se de intoxicação potencialmente grave e deve ser tratada agressivamente, fornecendo suporte de vida e descontaminação gástrica, se em tempo hábil (no máximo duas horas após a ingestão). Não existe antídoto específico.

PIRIMINIL

Nomes comerciais: Vacor®, PNU®, Rat Bait®, DLP 787 Tracking Powder®.

O piriminil é um raticida derivado da nitrofenilureia e é usado em forma de iscas ou pó amarelo. Não é permitido no Brasil. Nos EUA esse veneno foi retirado do mercado em 1979, devido ao seu alto poder tóxico. A sintomatologia ocorre com exposição acima de 5,0 mg/kg. Há evidência de óbito com exposição superior a 780 mg.

O mecanismo de toxicidade não é bem conhecido, mas sabe-se que age como antagonista da nicotinamida, interferindo na via pentose fosfato, presente nas células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas, acarretando, de forma irreversível, inadequada produção de insulina. O paciente desenvolve hiperglicemia, chegando à cetoacidose diabética. Outros sintomas presentes são: náuseas, vômitos, disfagia, constipação, hipotensão ortostática com taquicardia reflexa, arritmias cardíacas, tonteira e coma.

Exames complementares de importância são: hemograma, ionograma, glicemia, glicosúria, cetonemia, função renal (ureia, creatinina), fosfatase alcalina, lactato desidrogenase (LDH), aminotransferases e eletrocardiograma.

A descontaminação, após pequena ingestão, baseia-se na administração imediata de carvão ativado, sem a realização de lavagem gástrica. Se a ingestão foi maciça, passa a ser indicada a lavagem gástrica seguida de carvão ativado. A nicotinamida é o antídoto utilizado: 500 mg por via intravenosa, lentamente, logo após a ingestão, seguidos de 100 a 200 mg a cada quatro horas até completar 48 horas de evolução.

FÓSFORO E SEUS COMPOSTOS

O fósforo amarelo, também denominado fósforo branco, é um raticida extremamente tóxico, inclusive para o homem. Pode ser encontrado em pó amarelo ou pasta e exala forte cheiro de alho. O fósforo é absorvido pela pele íntegra, mucosas, via respiratória e gastrintestinal. Ele geralmente é misturado a iscas, como pães e queijos, o que pode levar à intoxicação acidental de seres humanos. A intoxicação em humanos também pode ocorrer pela ingestão, normalmente por crianças, de fogos de artifício que contêm fósforo. A dose letal estimada é de 1 mg/kg, mas há registro de óbito com dose de 3 mg em criança de dois anos. Após a absorção, distribui-se rapidamente para os tecidos corporais, acumulando-se especialmente no fígado. O pico plasmático verifica-se após duas a três horas da ingestão tóxica.

O fósforo amarelo é um corrosivo que produz queimaduras químicas de pele, conjuntiva e mucosa. A sensação de queimação é descrita imediatamente após o contato. Em caso de ingestão, a intoxicação pelo fósforo amarelo ocorre em três fases. A primeira ocorre em 24 horas e o paciente pode apresentar dor retroesternal, vômitos às vezes sanguinolentos com odor de alho e diarreia. As fezes e vômitos podem se mostrar fosforescentes. Há referência de supressão temporária da medula óssea e reversão espontânea, sem sequelas. Os casos mais graves evoluem com letargia, fraqueza, irritabilidade, choque, arritmia cardíaca e óbito. Caso o paciente sobreviva a essa primeira fase, ele pode permanecer três dias a semanas assintomático, mas pode haver elevação das enzimas hepáticas. O fósforo acumulado no fígado leva a esteato-hepatite. A terceira fase (toxicidade sistêmica) começa no momento em que surgem os sintomas. A insuficiência hepática aguda torna-se evidente: icterícia, hepatomegalia, hemorragia, colúria, convulsões, insuficiência renal, encefalopatia hepática e coma. A mortalidade na intoxicação por fósforo amarelo pode chegar a mais de 50%. O médico deve estar atento a essas fases na intoxicação pelo fósforo amarelo, para evitar a alta precoce, durante a fase assintomática.

Os exames laboratoriais úteis para o manejo do paciente intoxicado por fósforo amarelo são: ionograma, dosagem de fósforo e cálcio (a hipo-

calcemia é frequente), glicemia (hipoglicemia), gasometria arterial, função hepática e renal e eletrocardiograma seriado.

Em caso de contato com a pele, retirar o fósforo com escovação da área e, logo após, lavar com grandes volumes de água. Trata-se de queimadura que poderá evoluir com infecção bacteriana, necessitando de antibióticos.

O tratamento da intoxicação por fósforo amarelo ou fosfeto de zinco é basicamente suportivo: manutenção de permeabilidade de vias aéreas, oferta de oxigênio suplementar, administração de cristaloides em caso de hipotensão e de benzodiazepínicos nas convulsões.

A descontaminação gástrica era feita com solução de permanganato de potássio (1:5.000) há algum tempo, mas atualmente não tem sido recomendada. A administração de óleo mineral (1,5 mL/kg, com dose máxima de 100 mL) diminui a absorção do fósforo.

As lesões de pele e trato digestivo causam dores fortes, podendo ser necessário o uso de analgésicos opioides. As queimaduras da pele devem ser lavadas com água abundante e escovadas para remover os resíduos do fósforo e, então, tratadas como qualquer outra queimadura.

A insuficiência renal instalada pode exigir hemodiálise, mas esse procedimento não aumenta a eliminação do fósforo.

Os pacientes que desenvolvem sinais de falência hepática irreversível podem beneficiar-se de transplante hepático de urgência com bons resultados, desde que o cérebro e o coração não estejam afetados pela toxicidade do fósforo.

FOSFINA

A fosfina (PH_3) é um fumigante usado no combate a várias pragas, incluindo os ratos. Ela é comercializada em pastilhas de fosfito de zinco, que em contato com água ou ar libera a fosfina. A intoxicação humana ocorre acidentalmente por inalação ou ingestão de pastilhas com intenção de autoextermínio.

O mecanismo de ação da fosfina não é bem conhecido, mas parece ser decorrente do bloqueio da citocromo C oxidase, inibindo a fosforilação oxidativa.

A fosfina é um gás irritante das vias aéreas, que provoca: vômitos (com odor de peixe podre), dor epigástrica, cefaleia, tosse, dispneia, arritmias cardíacas, edema agudo de pulmão e choque, presente nos casos mais graves. A taxa de mortalidade é alta, mesmo com ingestão de uma única pastilha, que ocorre nas primeiras duas horas da exposição.

O tratamento está voltado para o suporte de vida: proteção de vias aéreas, ventilação mecânica e tratamento do choque (o uso de aminas deve ser cauteloso, pois pode precipitar arritmias cardíacas). A lavagem gástrica, seguida de carvão ativado, está indicada. Não existe antídoto específico. No entanto, parece que o uso de sulfato de magnésio na fase aguda diminui a taxa de mortalidade, provavelmente por trazer alguma proteção ao miocárdio. A dose de sulfato de magnésio preconizada é de 3 gramas nas primeiras três horas em infusão contínua, seguida de 6 gramas por dia nos próximos três dias.

O atendimento aos pacientes intoxicados por raticidas está sistematizado pelo algoritmo da Figura 50.6.

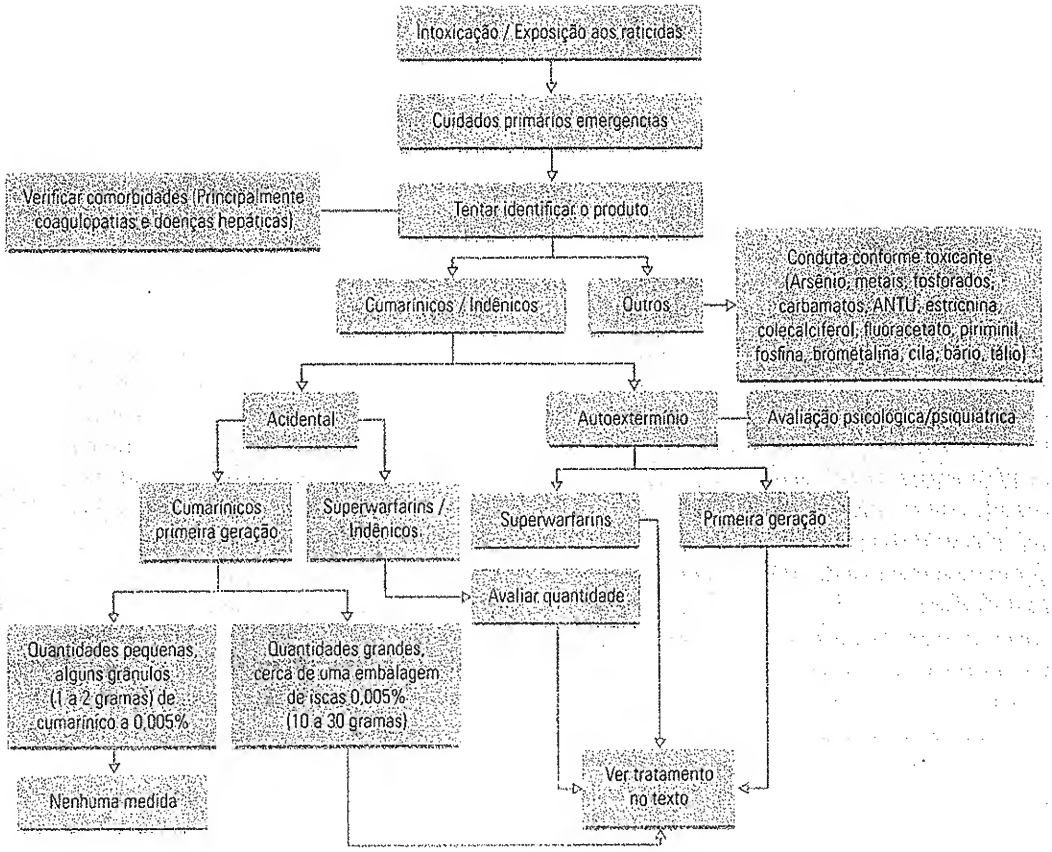


Figura 50.6 Fluxograma – Atendimento a vítima de intoxicação por raticida.

REFERÊNCIAS

1. Akman SA, Cakir M, Baran M, *et al.* Liver transplantation for acute liver failure due to toxic agent ingestion in children. Pediatr Transplant. 2009 Dec;13(8):1034-40.
2. Anderson IB. Coumarin and Related Rodenticides. In: Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. Stanford:Appleton & Lange, 1999:148-150.
3. Ates M, Dirican A, Ozgor D, *et al.* Living donor liver transplantation for acute liver failure in pediatric patients caused by the ingestion of fireworks containing yellow phosphorus. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2011 Nov;17(11):1286-91.
4. Beasley M, Fisher P, O'Connor C, *et al.* Sodium fluoroacetate (1080): assessment of occupational exposures and selection of a provisional biological exposure index. N Z Med J. 2009 Sep 11;122(1302):79-91.
5. Binks S, Davies P. Case of the month: "Oh! Drat! – A case of transcutaneous superwarfarin poisoning and its recurrent presentation". Emerg Med J. 2007 Apr;24(4):307-8.
6. Boettcher S, Wacker A, Moerike K, *et al.* Acquired coagulopathy caused by intoxication with the superwarfarin-type anticoagulant rodenticide flocoumafen. Eur J Haematol. 2011 Feb;86(2):173-5.
7. Buchanan JF. Fluoracetate. In Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. Stanford: Appleton & Lange, 1999:155-156.
8. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle – Urgências e Emergências 2012/13. Artes Médicas Ltda ; 2012. Parte I- Cap 3, 26:43.

9. Campolina D, Ferreira DL. Uso do Carvão Ativado nas intoxicações exógenas. Cad Clin Med Hosp Mater Dei 1992; 7:33-35.

10. Collicchio-Zuanaze RC, Sakate M, Langrafe L, *et al.* Hematological and biochemical profiles and histopathological evaluation of experimental intoxication by sodium fluoroacetate in cats. Hum Exp Toxicol. 2010 Nov;29(11):903-13.

11. Chiang WK, Wang RY. Pesticide Poisoning. In Rippe JM, Irwin RS, Fink MP *et al.* Intensive Care Medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1996:1667-1669.

12. Ecobichon DJ. Toxic Effects of Pesticides. In Klaassen CD. Casarett and Doull's. Toxicology: The Basic Science of Poison. 5th ed. New York:McGraw-Hill, 1996:643-689.

13. Flomenbaum NE. Rodenticides. In Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS *et al.* Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Stanford:Appleton & Lange, 1994: 1127-1139.

14. Ghose A, Sayeed AA, Hossain A, *et al.* Mass barium carbonate poisoning with fatal outcome, lessons learned: a case series. Cases J. 2009;2:9327.

15. Gunja N, Coggins A, Bidny S. Management of intentional superwarfarin poisoning with long-term vitamin K and brodifacoum levels. Clin Toxicol (Phila). 2011 Jun;49(5):385-90.

16. Heaney RP. Vitamin D: criteria for safety and efficacy. Nutr Rev. 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S178-81.

17. Hoffman RS, Kierenia T. Anticoagulants. In Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS *et al.* Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Stanford:Appleton & Lange, 1994: 609-626.

18. Hong J, Yhim HY, Bang SM, *et al.* Korean patients with superwarfarin intoxication and their outcome. J Korean Med Sci. 2010 Dec;25(12):1754-8.

19. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):582S-6S.

20. Klaassen CD. Nonmetallic Environmental Toxicants. In Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:1673-1696.

21. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. N Engl J Med. 2001 Jul 5;345(1):66-7.

22. Larini L. Toxicologia dos Praguicidas. São Paulo:Editora Manole, 1999, 230 p.

23. Larini L. Toxicologia. 3ª ed. São Paulo: Editora Manole, 1997, 301 p.

24. Metts BC, Stewart NJ. Rodenticides. In Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Philadelphia:WB Saunders, 1998:864-875.

25. Pasquale-Styles MA, Sochaski MA, Dorman DC, *et al.* Fatal bromethalin poisoning. J Forensic Sci. 2006 Sep;51(5):1154-7.

26. Peixoto, PV. *et al.* Aspectos toxicológico, clínico--patológico e ultraestrutural das intoxicações iatrogênica e experimental por vitamina D em coelhos. Pesq. Vet. Bras. [online]. 2010, vol.30, n.3, pp. 277-2880.

27. Proudfoot AT, Bradberry SM, Vale JA. Sodium fluoroacetate poisoning. Toxicol Rev. 2006;25(4):213-9.

28. Rattner BA, Horak KE, Warner SE, *et al.* Acute toxicity, histopathology, and coagulopathy in American kestrels (Falco sparverius) following administration of the rodenticide diphacinone. Environ Toxicol Chem. 2011 May;30(5):1213-22.

29. Reigart JR, Roberts JR. Recognition and Management of Pesticide Poisonings. United States Enviromental Protection Agency. 5th ed, 1999, 236 p.

30. Rhyee SH, Heard K. Acute barium toxicity from ingestion of "snake" fireworks. J Med Toxicol. 2009 Dec;5(4):209-13.

31. Sasser SM. Rodenticides. In Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:425-435.

32. Schvartsman S. Intoxicações Agudas. 4ª ed. São Paulo:Sarvier, 1991:280-283.

33. Spiller HA, Gallenstein GL, Murphy MJ. Dermal absorption of a liquid diphacinone rodenticide causing coagulaopathy. Vet Hum Toxicol. 2003 Dec;45(6):313-4.

34. Stankovich MJ, Savitt DL. Anticoagulants. In: Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:627-635.

35. Svendsen SW, Kolstad HA, Steesby E. Bleeding problems associated with occupational exposure to anticoagulant rodenticides. Int Arch Occup Environ Health. 2002 Sep;75(7):515-7.

36. Tafur AJ, Zapatier JA, Idrovo LA, *et al.* Bone marrow toxicity after yellow phosphorus ingestion. Emerg Med J. 2004 Mar;21(2):259-60.

37. Thomas PJ, Mineau P, Shore RF, *et al.* Second generation anticoagulant rodenticides in predatory birds: Probabilistic characterisation of toxic liver concentrations and implications for predatory bird populations in Canada. Environ Int. 2011 Jul;37(5):914-20.

38. Tosh DG, Shore RF, Jess S, *et al.* User behaviour, best practice and the risks of non-target exposure associated with anticoagulant rodenticide use. J Environ Manage. 2011 Jun;92(6):1503-8.

39. van Lier RB, Cherry LD. The toxicity and mechanism of action of bromethalin: a new single--feeding rodenticide. Fundam Appl Toxicol. 1988 Nov;11(4):664-72.

40. Vieth R, Pinto TR, Reen BS, *et al.* Vitamin D poisoning by table sugar. Lancet. 2002 Feb 23;359(9307):672.

41. Walentynowicz O, Kubasik-Juraniec J, Rudzinska-Kisiel T. Myocardial necrosis due to vitamin D3 overdose –scanning electron microscopic observations. Folia Morphol (Warsz). 2004 Nov;63(4):439-44.

42. Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, *et al.* Anticoagulant rodenticides. Toxicol Rev. 2005;24(4):259-69.

43. Zheng F, Jin Y, Wang M, *et al.* Congenital combined deficiency of factor VII and X in a patient due to accidental diphacinone intoxication. Thromb Haemost. 2011 Jul;106(1):180-1.

51 Salicilatos

Frederico Bruzzi de Carvalho
Anabelle Lotti do Carmo Fioravante

Os salicilatos estão entre as drogas mais usadas na história da humanidade. Sua identificação se deu no século XVIII a partir das propriedades terapêuticas da casca do salgueiro, *Salix alba vulgaris*, ficando a fabricação do ácido acetilsalicílico propriamente dito para o final do século XIX.

Salicilatos são comumente usados pelos seus efeitos analgésico, antipirético, anti-inflamatório e antiagregante plaquetário. Nos últimos anos, no Brasil, tem-se notado redução ainda maior no seu uso como analgésico e anti-inflamatório devido ao dengue, pela sua ação como antiagregante plaquetário e na possibilidade de ocorrência da síndrome de Reye. Também existem drogas alternativas para as suas funções, como a dipirona, o paracetamol e o ibuprofeno, entre outros anti-inflamatórios não esteroides.

Ainda assim, o ácido acetilsalicílico é uma das substâncias mais comumente encontradas no mercado, com nomes comerciais variados: Aspirina®, AAS®, Melhoral®, Buferin®, Ronal®, etc. Suas apresentações são muitas: 85 mg, 100 mg, 325 mg, 500 mg, tamponadas, efervescentes, de liberação lenta e em associação com outras drogas. Outros produtos que também podem levar à intoxicação por salicilatos são: salicilato de sódio, ácido salicílico (ceratolítico), subsalicilato de bismuto e metilsalicilato (*oil of wintergreen*). A toxicidade pode ocorrer no seu uso crônico ou abuso agudo, além de superdosagem acidental ou intencional, levando a quadro potencialmente ameaçador à vida.

A incidência de complicações graves pelos salicilatos reduziu-se drasticamente na década de 1970 nos EUA, mantendo-se em níveis baixos a partir da década de 1990 até hoje (Figura 51.1).

FARMACOLOGIA

A absorção dos salicilatos se faz rapidamente por diversas vias. O ácido acetilsalicílico é fraco, rapidamente absorvido pelo estômago e pelo intestino delgado em doses terapêuticas. Em algumas circunstâncias sua absorção pode se lentificar, como com alimento no estômago, em formulações específicas (como nas de liberação lenta, em que a absorção se faz principalmente em meio alcalino, no intestino delgado) e, sobretudo, em doses tóxicas. Nesta última situação pode causar espasmo do esfíncter pilórico, retardando o esvaziamento gástrico e levando até mesmo à formação de concreções e bezoares. Assim, os níveis de salicilato sérico podem se elevar por mais de 24 horas após a ingestão, o que traz implicações no manejo do paciente, independentemente do nível sérico inicial.

O metilsalicilato pode ser detectado na urina em 15 minutos após a aplicação na pele. No entanto, as formulações dérmicas tipicamente não resultam em penetração tecidual superior a 4 mm em estudos experimentais realizados em humanos voluntários.

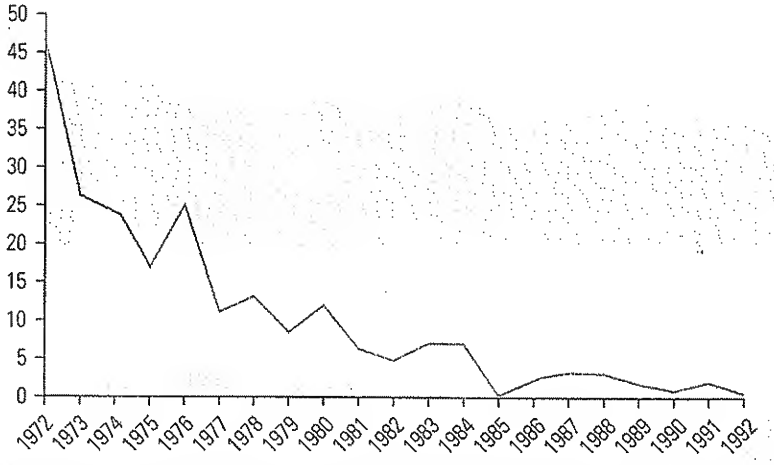


Figura 51.1 Óbitos relacionados à aspirina em crianças menores de cinco anos nos EUA, 1972 a 1992.
Fonte: National Center for Health Statistics. Adaptado de: Shannon: Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 4th ed. 2007.

Quantidades significativas de salicilatos normalmente não são absorvidas pela pele, exceto em situações especiais, das quais fazem parte: crianças, pacientes com insuficiência renal e com comprometimento extenso da pele, como queimaduras. Nestes casos, deve-se estar atento para o potencial risco da absorção cutânea e toxicidade.

A dose habitual do ácido acetilsalicílico para antipirese e analgesia é de 10 a 20 mg/kg a cada seis horas em crianças e de 325 a 650 mg a cada quatro horas (após dose de ataque de 1 g) em adultos. Para seu efeito anti-inflamatório raramente ainda se empregam doses de 4 a 6 g/dia em doenças reumáticas crônicas.

A distribuição e eliminação dos salicilatos são importantes no desenvolvimento da intoxicação. Em doses terapêuticas, a maior via de biotransformação é hepática, a partir da conjugação com a glicina. Cerca de 10% são excretados inalterados pela urina. Na superdosagem, a capacidade do fígado de metabolizar a droga é saturada e a excreção renal passa a ser a via mais importante de eliminação, sendo esta extremamente sensível a mudanças do pH urinário, provocando o aumento do tempo necessário para eliminar uma fração da droga. Com o aumento da dose, aumenta a concentração plasmática dos salicilatos, proporcionalmente maior que o aumento da dose. Isto explica por que a meia-vida é de duas a quatro horas em doses terapêuticas enquanto que em doses tóxicas ela pode ser superior a 20 horas.

A intoxicação por salicilatos pode ser definida como uma intoxicação metabólica. Entender a fisiopatologia de seus efeitos metabólicos pode ajudar a entender as manifestações clínicas do quadro que serão vistas a seguir no capítulo. O principal mecanismo fisiopatológico se dá pela interferência no metabolismo aeróbico, que ocorre devido ao desacoplamento da fosforilação oxidativa na mitocôndria. Isto leva à interrupção de uma série de funções mitocondriais mediadas por enzimas, aumentando o metabolismo anaeróbico, com a consequente conversão celular de piruvato a lactato e o rápido desenvolvimento de acidose láctica. A própria presença do ácido acetilsalicílico e das moléculas de salicilato também contribuem um pouco para o estado acidótico. A inibição da fosforilação oxidativa causa alterações no metabolismo da glicose, com aumento da demanda periférica da mesma e aumento da glicólise. Ocorre a depleção do glicogênio, o aumento da gliconeogênese, do catabolismo proteico e lipídico. O resultado final traz hiper ou hipoglicemia, podendo haver neuroglicopenia, apesar de níveis séricos normais de glicose. A ineficiência do metabolismo anaeróbico resulta em menos liberação de energia para a formação do ATP. A liberação de energia promovida durante o metabolismo de glicose se faz na forma de calor, explicando por que o paciente intoxicado por salicilato pode se tornar febril.

A estimulação direta do centro respiratório também é um efeito da ingestão de doses tóxicas

de salicilatos, o que provocará uma fase inicial de alcalose respiratória. Há certa controvérsia em relação a essa fase na pediatria, uma vez que pode ser tão sutil, que geralmente não é percebida, além desses pacientes já se apresentarem mais tardiamente no curso da intoxicação, quando outras alterações do equilíbrio ácido-base estarão presentes. Como já dito anteriormente, à medida que a intoxicação progride, maior é a inibição da fosforilação oxidativa e maior é o acúmulo de ácido láctico sérico, sendo iniciados mecanismos compensatórios. A hiperventilação se torna um verdadeiro mecanismo de compensação, em adição à estimulação central já preexistente. A capacidade de compensar a acidose metabólica é limitada e a partir daí o pH cai, o ácido láctico se acumula e o bicarbonato sérico é consumido. Nessa fase o paciente se encontra perigosamente instável, na iminência de descompensação hemodinâmica e injúria de órgãos vitais.

Outros efeitos da intoxicação em questão são: aumento da pressão no labirinto e/ou alterações na junção neural das células sensitivas do ouvido interno, na cóclea; hipoprotrombinemia, por ação direta no metabolismo da vitamina K, o que raramente tem importância clínica.

A dose da ingestão aguda de ácido acetilsalicílico é importante, sendo que doses inferiores a 150 mg/kg raramente são tóxicas, enquanto que acima de 500 mg/kg são frequentemente relacionadas a intoxicações graves. O usuário crônico de salicilatos constitui um desafio diagnóstico e terapêutico, já que pode ter manifestações graves com dosagens séricas relativamente mais baixas e frequentemente possui limitações prévias em suas vias de metabolismo e excreção dos salicilatos. O paciente intoxicado pode apresentar-se com amplo espectro de manifestações clínicas, com graus variáveis de gravidade durante a sua evolução.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A intoxicação por salicilatos em crianças e idosos ocorre principalmente pela administração exagerada da droga, seja pelos diferentes nomes comerciais ou pela ingestão acidental de medicamentos que se encontravam em locais acessíveis. A ingestão intencional de altas doses da droga por tentativa de autoextermínio ocorre mais frequentemente em adultos. O diagnóstico da intoxicação, quando não for facilmente acessível pela história ou for devido à ingestão crônica, pode ser tardio e adiar o início do tratamento, aumentando a morbidade.

O paciente intoxicado pode se apresentar com amplo espectro de manifestações clínicas, com graus variáveis de gravidade durante a sua evolução. A tríade do salicilismo clássico consiste em hiperventilação, irritação gastrintestinal e *tinitus* e/ou diminuição da acuidade auditiva. A formação de bezoares no estômago age como um irritante direto do trato gastrintestinal, provocando náuseas, vômitos e dor abdominal. A ototoxicidade é um fenômeno bem descrito, marcador precoce da intoxicação e ocorre devido à interferência nos canais de cloro das células cocleares. No entanto, desenvolve-se mais comumente em pacientes que recebem a medicação de forma crônica. No caso de superdosagem aguda, tem sido apenas citada como um sintoma, mas poucos dados científicos validam essa verdadeira relação entre *tinitus* e/ou perda auditiva e a ingestão aguda de uma grande dose de salicilatos.

MANIFESTAÇÕES AGUDAS

Pacientes admitidos precocemente no curso da intoxicação podem apresentar sintomas discretos e a hiperventilação ser confundida com ansiedade. A irritação do trato gastrintestinal pode não estar presente e os sinais de ototoxicidade também podem não ser percebidos, a menos que haja investigação direcionada. Os sinais vitais mostram sinais de estimulação do sistema nervoso central com agitação, taquicardia e aumento do trabalho respiratório. No curso inicial, a febre geralmente é ausente, surgindo posteriormente, porém com mais frequência em crianças, sendo sinal ominoso em adultos. O distúrbio ácido-base pode ser alcalose respiratória isolada nas formas leves ou iniciais. Em crianças, os distúrbios metabólicos são mais marcantes ou mais precoces, enquanto que nos adultos prevalecem as manifestações respiratórias. Os demais sintomas clínicos podem variar se o paciente ingeriu mais de um tipo de droga, sobretudo algum depressor do SNC, o que pode mascarar a hiperventilação e a alcalose respiratória.

MANIFESTAÇÕES TARDIAS

À medida que o salicilato entra na mitocôndria, alterações dramáticas nos sinais vitais podem ocorrer associadas a grande instabilidade clínica. Seguem-se à alcalose respiratória a acidose metabólica com anion gap normal ou alargado e, por fim, acidose mista nos casos graves, com anion gap raramente acima de 20 mEq/L. Os distúrbios hidroeletrolíticos também são muito comuns. A perda de água ocorre por vários meios (vômitos, hiperventilação, sudorese) e pode chegar a 4-6 L/m^2. A hipocalemia potencialmente grave é frequentemente encontrada, sendo absolutamente necessária a sua correção após verificação de diurese satisfatória. Pacientes atendidos na fase tardia da intoxicação geralmente têm seu diagnóstico confundido com sepsis, infarto do miocárdio, distúrbios psiquiátricos graves devido à extrema agitação, cetoacidose diabética, cetoacidose alcoólica e outras causas de acidose com anion gap alargado.

Anion gap:

$(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) = 8 - 16$ mEq/L

EVOLUÇÃO FATAL

Os efeitos tóxicos da molécula de salicilato na função mitocotondrial superam a capacidade compensatória do organismo, levando ao desenvolvimento de acidose metabólica significativa. O subsequente aumento da permeabilidade da membrana basal celular leva a edema cerebral e pulmonar. A hipotensão secundária à acidose e ao déficit volêmico pode se tornar refratária ao tratamento suportivo, com evidências de lesão em órgão-alvo como depressão miocárdica, insuficiência renal e depressão do SNC com crises convulsivas por hipóxia, hipoglicemia ou toxicidade direta. Geralmente tal quadro precede a parada cardiorrespiratória e o óbito.

Deve-se respeitar a intoxicação exógena por salicilatos, uma vez que a sua absorção e eliminação são erráticas e imprevisíveis, as manifestações muitas vezes sutis e os efeitos da superdosagem e/ou toxicidade crônica podem ser devastadores. Entretanto, o reconhecimento acurado da piora dos sinais de toxicidade é uma ciência inexata, principalmente quando diz respeito à ingestão exógena mista e à avaliação de pacientes pediátricos. Sendo assim, deve-se ser mais liberal na realização de exames laboratoriais na avaliação do paciente potencialmente intoxicado por salicilatos, tanto para o diagnóstico quanto para o seguimento dos esforços de ressuscitação e tratamento.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os valores dos exames laboratoriais no curso inicial da intoxicação são praticamente normais. Após a suspeita de superdosagem ou abuso do uso crônico, deve-se monitorizar os gases arteriais, eletrólitos, glicemia, função renal, função hepática e coagulograma. Um dos primeiros exames a se alterar é a gasometria arterial, que reflete a estimulação direta do centro respiratório pelo salicilato, o que mostra alcalose respiratória pura, com pH elevado, CO_2 baixo, bicarbonato normal ou próximo do normal. À medida que a intoxicação progride e os mecanismos compensatórios se esgotam, segue-se a acidose metabólica, com queda do pH e do bicarbonato e, a seguir, acidose mista com aumento do CO_2 (valores de referência: pH 7,35-7,45 – pCO_2 35-45 –S Bic 22-26). Daí a importância de se fazer a gasometria arterial de forma seriada, concomitante ao tratamento instituído, para acompanhar critérios de resposta e melhora, com a estabilidade metabólica.

A dosagem sérica dos salicilatos é recomendada nas seguintes situações:

- suspeita de superdosagem, abuso crônico ou uso irregular substancial da droga;
- mudança inexplicada na função renal, estado mental e equilíbrio ácido-básico em usuários crônicos;
- uso concomitante de outras drogas que alterem a sua farmacocinética (ex.: inibidores da anidrase carbônica aumentam a sua penetração no SNC);

Algumas questões se tornam relevantes na interpretação da concentração sérica dos salicilatos:

a. quanto tempo decorrido desde a ingestão?

b. qual a formulação ingerida (ex.: liberação lenta)?

c. a motilidade do trato gastrintestinal está comprometida?

d. o cenário condiz com intoxicação aguda ou crônica?

e. há ingestão de outros medicamentos?

f. qual o estado volêmico e ácido-básico do paciente?

g. existe disfunção renal, pulmonar ou do SNC?

Os níveis séricos de salicilatos frequentemente não refletem a gravidade da intoxicação. Dependendo do tempo de ingestão, presença de comida no estômago, coingestantes, concreções, entre outras variáveis, os sintomas podem ou não se correlacionar ao nível sérico. Nas intoxicações crônicas, os valores frequentemente subestimam a gravidade do quadro.

Deve ser feita uma primeira dosagem inicial na concentração dos salicilatos em pacientes hospitalizados, pois este pode ajudar na confirmação e na avaliação prognóstica do caso. No entanto, apesar do clássico nomograma de Done, a concentração sérica não deve ser utilizada para guiar a terapêutica. A medida sérica pode ser especialmente problemática em superdosagems, envolvendo formulações de liberação lenta. Habitualmente, dosagens até 30 mg/dL seis horas após a ingestão de dose tóxica são associadas à toxicidade leve. Níveis entre 30 e 70 mg/dL relacionam-se com toxicidade moderada e acima de 70 a 100 mg/dL com intoxicação grave. Lembrar que, se a dosagem for expressa em mg/L, a concentração tóxica será acima de 300 mg/L.

A avaliação com exames de imagem de pacientes intoxicados por salicilatos é importante na avaliação de pacientes graves, com a realização de radiografia de tórax nos pacientes com edema pulmonar e tomografia de encéfalo de pacientes com alteração do estado mental, no sentido de afastar a possibilidade de outras causas de rebaixamento do nível de consciência. Concreções e bezoares podem ou não ser visualizados na radiografia simples de abdome e sua ausência não afasta a possibilidade de ingestão de grande quantidade da droga (Quadro 51.1).

Quadro 51.1 Gravidade da intoxicação por salicilatos

Grau	pH sérico	Distúrbio ácido-básico
Leve	> 7,45	Alcalose respiratória
Moderado	7,35 a 7,45	Alcalose respiratória e acidose metabólica combinados
Grave	< 7,35	Acidose metabólica com ou sem acidose respiratória

TRATAMENTO

O tratamento inicial é suportivo, com cuidado especial para a manutenção da permeabilidade das vias aéreas, canulação de veia periférica, controle da temperatura corpórea e implante de cateter vesical para medida do débito urinário. Não há antídoto específico, apesar do bicarbonato de sódio ser quase universalmente indicado, tanto para alcalinização sérica, reduzindo a toxicidade dos salicilatos, quanto para alcalinização da urina, visando ao aumento de sua eliminação. O tratamento inicial, portanto, consiste em corrigir o desequilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico; reduzir a absorção da droga e aumentar a sua eliminação.

A correção dos distúrbios hidroeletrolíticos com restauração da volemia é fundamental. A maioria dos pacientes apresentará algum déficit volêmico devido às perdas provocadas pela hiperventilação, febre, sudorese e atividade metabólica. Dependendo da instabilidade hemodinâmica, o paciente pode demandar ressuscitação volêmica agressiva. Deve-se administrar glicose nas soluções de reidratação pela possibilidade de neuroglicopenia, apesar de normoglicemia. Assim que o paciente apresentar diurese satisfatória, deve-se iniciar a reposição de potássio (Quadro 51.2).

A redução da absorção inicia-se com a descontaminação gástrica, o que é particularmente problemático nos salicilatos: a intoxicação promove irritação gástrica associada a náuseas e, combinada com a possibilidade de rebaixamento do sensório, coloca os pacientes em risco substancial de vômitos e aspiração. A lavagem gástrica está indicada por ser uma intoxicação ameaçadora da vida e pela característica peculiar dos salicilatos que, em grandes quantidades, provoca espasmo pilórico, tendendo a permanecer no estômago e a formar concreções e bezoares. Como dito anteriormente neste capítulo, a absorção também pode se lentificar pela simples presença de alimento e pelo uso das formulações de liberação lenta. A lavagem gástrica deve ser feita o mais precocemente possível, até 24 horas após a ingestão de grandes doses, apesar de ter eficácia questionável após duas horas. No entanto, não deve ser realizada se houver evidência de redução do nível de consciência enquanto não houver proteção de vias aéreas. A administração de carvão ativado por via enteral é o método mais utilizado para reduzir a absorção da droga.

Quadro 51.2 Esquema para reposição de glicose, bicarbonato e potássio na intoxicação por salicilatos

Grau	Solução	$NaHCO_3$ 8,4% 1 mEq/mL	KCl 10%
Leve	SGI 5L 1000 mL + NaCl 10% 50 mL	50 mL	10 mL
Moderado	SGI 5% 1000 mL + NaCl 10% 20 mL	100 mL	30 mL
Grave	SGI 5% 1000 mL	150 mL	40 mL

Múltiplas doses de carvão ativado devem ser administradas após a lavagem, com o objetivo de inibir a absorção da droga no intestino, aumentando a eliminação dos salicilatos por meio da recirculação enteroentérica. A dose recomendada é de 25 gramas de carvão ativado por via oral a cada três horas, paralelamente à monitorização sérica seriada dos salicilatos e dos gases arteriais. Antes de cada dose, checar os ruídos hidroaéreos que, se ausentes, contraindicam a administração devido ao risco de obstrução intestinal. Não há dados para a recomendação de lavagem intestinal nos pacientes intoxicados.

A alcalinização urinária é tratamento de primeira linha na intoxicação por salicilatos, por aumentar significativamente a eliminação destes. Deve ser iniciada precocemente em pacientes com sintomas sistêmicos, distúrbios ácido-base ou níveis de salicilatos acimna de 30 mg/dL após ingestão de dose tóxica. Não se deve esperar o resultado da dosagem sérica para iniciar o tratamento. Como já explicitado anteriormente, na superdosagem a capacidade do fígado de metabolizar a droga é saturada e a excreção renal passa a ser a via mais importante de eliminação, sendo esta extremamente sensível a mudanças do pH urinário. A farmacocinética (pKa) dos salicilatos é uma função logarítmica na qual pequenas mudanças no pH urinário provocarão aumento desproporcional no *clearance* da droga. A alcalinização urinária é feita com bicarbonato de sódio por via intravenosa, dose de ataque de 2-3 mEq/kg em cinco a 10 minutos seguida de 2 mEq/kg a cada quatro horas. O objetivo é manter o pH urinário > 7,5, porém o pH sérico não deve ultrapassar 7,55 e a alcalinização deve ser suspensa com valores acima destes. O débito urinário deve ser mantido a 2 mL/kg/h, pois o aumento da excreção dos salicilatos requer não só o aumento do pH da urina, mas também o aumento do ritmo de filtração glomerular obtido da ressuscitação volêmica. Entretanto, o julgamento clínico é importante ferramenta nesse momento, uma vez que a sobrecarga de volume pode levar a edema tecidual. Particularmente na intoxicação por salicilatos podem ocorrer edema cerebral e pulmonar.

A hemodiálise é considerada o método mais eficiente para a remoção sérica dos salicilatos e dos bioprodutos decorrentes da "intoxicação mitocondrial". As indicações de hemodiálise na intoxicação por salicilatos são: falência na alcalinização urinária; deterioração no estado clínico-laboratorial; acidose grave; concentração sérica de salicilatos elevada (>100 mg/dL); insuficiência renal; evidência inequívoca de lesões em órgão-alvo (ex.: edema cerebral com rebaixamento do sensório, convulsões e rabdomiólise; edema pulmonar; instabilidade cardiovascular com hipotensão refratária ao tratamento suportivo). A hemoperfusão também tem boa eficácia na retirada da droga, mas não tem a vantagem da correção concomitante dos distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-básicos.

A monitorização hemodinâmica invasiva pode ser indicada naqueles pacientes com hipotensão não responsiva à infusão de volume, principalmente se houver evidências de edema pulmonar ou insuficiência cardíaca congestiva. Nos pacientes com choque, depressão do SNC, acidose respiratória, edema pulmonar e SARA, está indicado o uso de ventilação mecânica com pressão positiva. Tais pacientes que requerem o manejo avançado de via aérea constituem um desafio na intoxicação por salicilatos, uma vez que a consequência será, na maioria das vezes, a instabilidade hemodinâmica e a piora do estado acidobásico, com acidose. Sendo assim, no seguimento da terapêutica, os pacientes que evoluem para a intubação endotraqueal quase sempre deverão receber bicarbonato antes do procedimento. A necessidade de ventilação mecânica, num contexto de salicismo, indica a necessidade de hemodiálise. O acompanhamento em terapia intensiva está indicado nos pacientes com monitorização hemodinâmica invasiva, em ventilação mecânica, em terapia substitutiva renal e idealmente já se faz em pacientes que preenchem os critérios para alcalinização urinária.

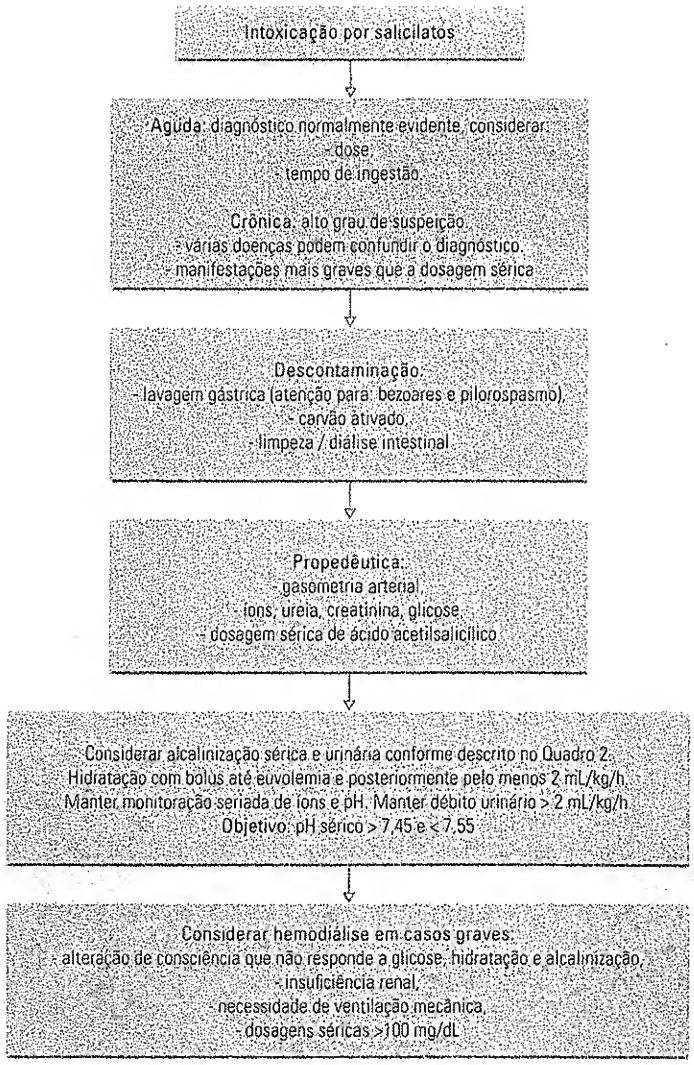


Figura 51.2 Fluxograma de atendimento do paciente com intoxicação por salicilatos.

REFERÊNCIAS

1. Hedner T, Everts B. The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. Clin Rheumatol. 1998;17(1):17-25.
2. Morra P, Bartle WR, Walker SE, *et al.* Serum concentrations of salicylic acid following topically applied salicylate derivatives. Ann Pharmacother. 1996 Sep;30(9):935-40.
3. Done AK. Salicylate intoxication. Significance of measurements of salicylate in blood in cases of acute ingestion. Pediatrics. 1960 Nov;26:800-7.
4. Dugandzic RM, Tierney MG, Dickinson GE, *et al.* Evaluation of the validity of the Done nomogram in the management of acute salicylate intoxication. Ann Emerg Med. 1989 Nov;18(11):1186-90.
5. Chyka PA, Erdman AR, Christianson G, *et al.* Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2007;45(2):95-131.
6. Kuzak N, Brubacher JR, Kennedy JR. Reversal of salicylate-induced euglycemic delirium with dextrose. Clin Toxicol (Phila). 2007 Jun-Aug;45(5):526-9.
7. Galbois A, Ait-Oufella H, Baudel JL, *et al.* An adult can still die of salicylate poisoning in France in 2008. Intensive Care Med. 2009 Nov;35(11):1999.

8. Stolbach AI, Hoffman RS, Nelson LS. Mechanical ventilation was associated with acidemia in a case series of salicylate-poisoned patients. Acad Emerg Med. 2008 Sep;15(9):866-9.

9. Kerr F, Krenzelok EP. Salycilates. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ editors. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 4th ed. Saunders, 2007.

10. Linden CH, Sivilotti MLA. Cyclooxygenase Inhibitor (Nonsteroidal Antiinflammatory Drug) Poisoning. In: Irwin RS, Rippe, JM. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Simpaticomiméticos 52

Mariana Borges Dias
Lucas Ferreira Sant'Ana
Alberto Sissao Sato

Substâncias simpaticomiméticas são aquelas que têm o potencial de estimular o sistema nervoso simpático e produzir efeitos no organismo semelhantes ao causado por catecolaminas endógenas como noradrenalina, adrenalina, dopamina e outros.

Os simpaticomiméticos podem apresentar seletividade distinta para os vários subtipos de receptores adrenérgicos ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$). Consequentemente, diferentes efeitos clínicos são observados durante uma intoxicação, na dependência de qual receptor foi estimulado. Tal fato tem grande importância clínica, pois influencia diretamente o tratamento.

Atualmente, essas substâncias são largamente utilizadas em nosso meio na forma de descongestionantes nasais, anorexígenos, broncodilatadores, afrodisíacas e estimulantes da vigília e do humor.

De acordo com sua semelhança funcional, os simpaticomiméticos podem ser divididos em quatro grupos distintos: as anfetaminas, os descongestionantes nasais, as metilxantinas e os agonistas β-broncodilatadores.

ANFETAMINAS

HISTÓRICO

Certamente, os mais conhecidos dos simpaticomiméticos são as anfetaminas. A primeira foi sintetizada em 1887, no entanto, só teve sua aplicabilidade clínica em 1920, quando substituiu a efedrina no controle da asma. Ao longo dos anos seu uso foi se diversificando, sendo utilizada como descongestionante nasal, no tratamento da narcolepsia, como anorexígeno e como estimulante durante a Segunda Guerra Mundial. No entanto, devido aos seus efeitos colaterais marcantes e seu uso disseminado com finalidades não médicas, a anfetamina e seus derivados passaram a ser rigidamente controlados pelas autoridades americanas e sua obtenção ficou dificultada.

No final dos anos 80 e início dos anos 90 houve o ressurgimento do uso abusivo dessas substâncias. Tal fato ocorreu devido à facilidade da produção e ao baixo custo das anfetaminas, que começou a substituir a cocaína como droga recreativa e estimulante. Atualmente, a formulação mais disseminada entre a população jovem é a metilenodioximetanfetamina (MDMA), popularmente conhecida como *ecstasy*. A busca pelo emagrecimento também colaborou para o aumento na procura de anorexígenos com anfetaminas em sua formulação (anfepramona, fenproporex, mazindol, fenfluramina).

Seu uso é regularizado no tratamento do transtorno de deficit de atenção e hiperatividade, tratamento em curto prazo da obesidade e narcolepsia.

FARMACOLOGIA

As anfetaminas atuam a partir da liberação de catecolaminas, especialmente noradrenalina,

dopamina e, em menor escala, serotonina de terminais pré-sinápticos. É interessante notar que a MDMA possui afinidade para transportadores de serotonina 10 vezes mais do que para dopamina ou noradrenalina, o que leva à apresentação clínica mais rica em sinais e sintomas serotoninérgicos. Também se observa o bloqueio da recaptação de catecolaminas, um mecanismo de menos importância na fisiopatologia de sua toxicidade.

Devido à sua lipossolubilidade, as anfetaminas atravessam facilmente a barreira hematoencefálica. No SNC, o aumento de norepinefrina, dopamina e serotonina estimula diversos centros como *locus ceruleus*, sistema mesolímbico e neoestriado. Isso pode levar a mudanças comportamentais significativas como anorexia, intensificação do estado de alerta, estimulação motora, movimentos estereotipados, alteração da percepção e psicose paranoide, que se perpetua enquanto o indivíduo continuar usando a droga.

A estrutura dessas substâncias é extremamente resistente ao metabolismo pela enzima COMT, o que torna sua meia-vida longa quando comparada às catecolaminas, podendo chegar a cinco a 30 horas. As anfetaminas possuem múltiplas vias de eliminação, incluindo hepáticas e renais.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os principais efeitos das anfetaminas devem-se à liberação de catecolaminas e a consequente estimulação dos receptores adrenérgicos periféricos tanto α quanto β. Embora a taquicardia e a hipertensão sejam os sinais mais frequentemente encontrados em usuários, o principal motivo que os leva a procurar a ajuda médica são as manifestações no SNC citadas anteriormente.

A exposição aguda resulta em sinais clássicos de estimulação simpática: agitação psicomotora, euforia, ansiedade, tremores, sudorese, diaforese, insônia, confusão mental, alucinações, *delirium*, cefaleia, midríase, fasciculações e rigidez muscular, convulsões, coma, taquicardia, palpitações, dor precordial, hipertensão e hipertermia.

Associados a esse quadro podem-se observar: náuseas, vômitos, retenção urinária e rabdomiólise (mais comum nos pacientes que apresentam aumento do tônus muscular e/ou convulsões). Os casos mais graves podem apresentar nessa fase: edema agudo de pulmão, acidente vascular cerebral (vasoespasmo, hemorragia intracraniana), encefalopatia hipertensiva e arritmias ventriculares (que são os mecanismos de morte desses pacientes). A hipertermia grave pode culminar com disfunção de múltiplos órgãos. A insuficiência renal pode se instalar nas primeiras 48 horas de intoxicação e tem como causa a hipoperfusão renal associada à nefrotoxicidade da mioglobina. Após a fase de grande estimulação simpática pode se seguir quadro de depressão com insuficiência respiratória e colapso cardiovascular, devido à depleção de neurotransmissores.

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico feito apenas com base em anamnese costuma ser de pouca valia nesse tipo de intoxicação, já que a maioria dos usuários não sabe exatamente o que consumiu ou foi ludibriado quanto ao que acha que adquiriu. Consequentemente, pacientes sintomáticos devem ser avaliados com cautela.

Inicialmente devem-se pedir glicemia, ureia e eletrólitos. A hipótese de hiponatremia deve ser aventada em pacientes com confusão mental e uso de MDMA. ECG pode ser útil para excluir isquemia. Hemograma, enzimas hepáticas, CK total e urina rotina também devem fazer parte da avaliação. Coagulograma, TC de crânio e punção lombar podem ser necessários em casos mais graves.

A confirmação do uso de anfetaminas pode ser obtida por amostra de urina submetida a testes imunocromatográficos, fluorescência da luz polarizada ou cromatografia gasosa. No entanto, esse exame deve ser pedido com critério na suspeita de intoxicação aguda, já que a positividade leva algumas horas para ocorrer após o uso.

TRATAMENTO

Há de se lembrar que a resposta à intoxicação é equivalente à do trauma no organismo humano. Sendo assim, as medidas de suporte de vida devem ser adotadas tão logo o profissional de saúde tenha contato com o paciente. Deve-se seguir o ABCDE, com atenção especial na canulação de veia periférica para administração de sedativos.

Indivíduos agitados, apresentando apenas manifestações cardiovasculares leves e hemodinamicamente estáveis beneficiam-se do uso de benzodiazepínicos, que podem ser repetidos até que o paciente se acalme. Convulsões também podem ser tratadas com o uso de benzodizaepínicos e, caso sejam refratárias, podem-se utilizar barbitúricos de curta duração ou propofol.

Hipertermia deve ser controlada com compressas frias e sedação do paciente para controle da agitação motora. Caso a ingestão da substância tenha sido recente, recomenda-se lavagem gástrica seguida de dose única de carvão ativado. A indução de êmese está contraindicada, pelo risco de convulsões.

Hipertensão deve ser primeiramente abordada com o controle da agitação do paciente com o uso de sedativos. A fentolamina, um antagonista A, pode ser utilizado em casos refratários. Deve-se evitar o uso de beta-bloqueadores, pois este pode exacerbar a taquicardia e a hipertensão. Emergências hipertensivas respondem bem ao nitroprussiato de sódio e à nitroglicerina.

Paciente com delírios ou alucinações e sinais vitais normais devem receber haloperidol ou droperidol. Caso estejam com sinais vitais alterados, a melhor escolha são os benzodiazepínicos.

Body packers podem ser abordados cirurgicamente caso o paciente se apresente sintomático. Caso contrário, o tratamento é conservador expectante, sendo que eliminação intestinal pode ser estimulada com 100 mL de óleo mineral ou azeite VO.

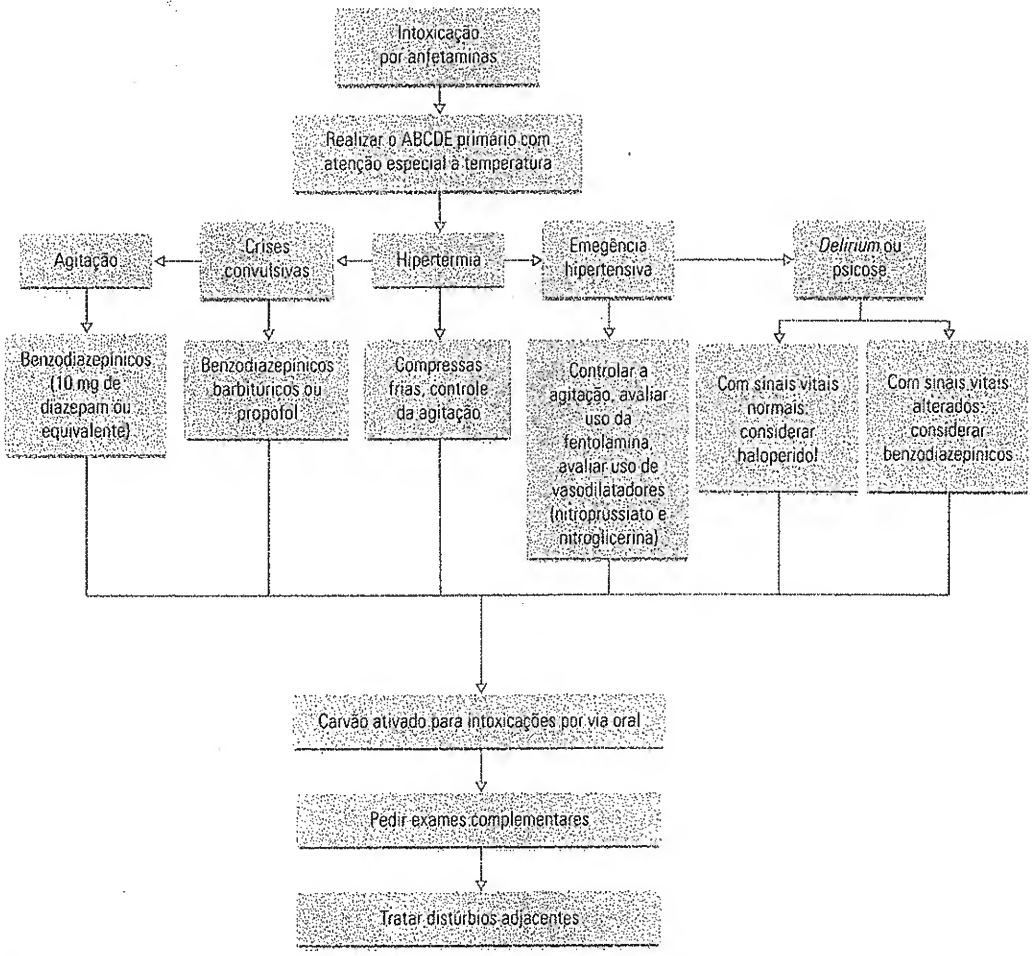


Figura 52.1 Algoritmo para o atendimento de pacientes intoxicados por anfetaminas.

METILFENIDATO

O metilfenidato, comercializado no Brasil como Ritalina® e Concerta®, é uma feniletilamina com propriedades estruturais e farmacológicas semelhantes às das anfetaminas. Devido à sua relevância clínica e toxicológica, será abordada separadamente neste tópico.

Em 1995, esse xenobiótico foi liberado pela FDA para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Desde então, seu consumo aumentou vertiginosamente, assim como casos de intoxicação. Apesar disso, poucos centros de toxicologia possuem protocolo de tratamento bem estabelecido.

A principal faixa etária acometida vai de um aos 18 anos, sendo a mais alta incidência entre seis e 11 anos. Ingestão acidental é a causa mais frequente dessa intoxicação, seguido de erro terapêutico.

Embora o mecanismo de ação não esteja completamente elucidado, sabe-se que há inibição dos transportadores de dopamina em terminais pré-sinápticos aumentando a disponibilidade desse neurotransmissor. Também há menos efeito na recaptação de serotonina e norepinefrina.

O metabolismo é predominantemente hepático a partir do sistema microssomal oxidativo. Crianças tendem a se tornar sintomáticas com doses > 2 mg/kg, mas a observação clínica dos efeitos tóxicos tem mais relevância do que a quantidade ingerida. Em adultos com mais de 60 kg, ingestões acima de 1 mg/kg devem ser avaliadas com cautela em unidade de emergência; para pacientes com mais de 60 kg, essa precaução deve ser tomada para ingestões acima de 60 mg.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Ocorrem em até três horas após a ingestão. Caracterizam-se por taquicardia, letargia, agitação, vômito, tonteira, hipertensão arterial, insônia, tremores. É importante salientar que muitas dessas manifestações podem ser decorrentes do uso em doses terapêuticas. Em doses tóxicas pode haver, ainda, arritmias, psicose, vasculites, disfunção hepática, rabdomiólise, disfunção múltipla de orgãos e morte.

EXAMES COMPLEMENTARES E TRATAMENTO

São semelhantes aos das anfetaminas, sendo que a pesquisa da droga na urina geralmente não se encontra disponível nos serviços de urgência.

EFEDRINA

Derivada de plantas do gênero *Ephedra ou* Ma-Huang, para os chineses, essa substância foi usada durante séculos no tratamento da asma e também como estimulante. Atualmente seu uso tem se disseminado com outras finalidades como perda de peso, aumento da energia, melhora do desempenho esportivo e hipervigilância.

A efedrina atua como um simpaticomimético α e β-agonista não seletivo com ação β mais pronunciada. Possui semelhança estrutural com a MDMA e pode ser usado como substrato para sua fabricação. Comparativamente, no entanto, possui potência bem inferior. A pseudoefedrina é um isômero D da efedrina e possui apenas 25% de sua atividade.

Hipertensão arterial, palpitações, taquicardia, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico e convulsões são os principais sintomas descritos em ordem de ocorrência na sua utilização mesmo terapêutica. A literatura médica expõe que a dose necessária para provocar a maioria dessas reações frequentemente foi inferior à dose utilizada no tratamento para asma, que é de 25-50 mg. Pacientes com disfunção autonômica e usuários de inibidores da monoaminoxidase são extremamente sensíveis a essas medicações, sendo mais suscetíveis às intoxicações.

Exame qualitativo de urina é disponível, mas deve-se estar atento à possibilidade de reação cruzada com as anfetaminas.

O tratamento nesse tipo de intoxicação é semelhante ao de outros estimulantes do SNC, como as anfetaminas, por exemplo.

Além da *Ephedra*, diversas outras plantas têm propriedades simpaticomiméticas. O Quadro 52.1 expõe as principais:

Quadro 52.1 Plantas com propriedades simpaticomiméticas

Khat (*Catha edulis*)
Betelnut (*Areca catechu*)
Yohimbe (*Corynantheyohimbe e Pausinystalia yohimbe*)
Guaraná (*Paullinia cupana*)

β-AGONISTAS SELETIVOS

Os β2-agonistas seletivos atuam especificamente em receptores adrenérgicos β2 a partir do aumento de AMPc intracelular. Seus efeitos incluem relaxamento do músculo liso vascular, brônquico e uterino.

Esses agentes podem ser utilizados via inalatória, oral ou parenteral. Crianças são responsáveis pela maioria dos episódios de intoxicação e salbutamol oral costuma ser o principal intoxicante. Para a apresentação oral, a dose de 1 mg/kg parece ser o limite a partir do qual os indivíduos se tornam sintomáticos.

- **manifestações clínicas:** náuseas e vômitos de leve intensidade que não costumam necessitar de antieméticos, taquicardia, hipotensão e arritmias supraventriculares. Embora pouco frequentes, há relatos de IAM. Hipocalemia grave pode ocorrer à custa do influxo de potássio para o meio intracelular;
- **tratamento:** lavagem gástrica está indicada em apresentações líquidas com menos de uma hora da ingestão. CA se mostra benéfico na maioria das intoxicações. Hipotensão deve ser tratada pelas administrações de fluidos e drogas β-adrenérgicas fortes como a fenilefrina ou norepinefrina. Hipotensão refratária pode ser corrigida com uso de antagonistas β, como propranolol, esmolol e metoprolol.

DESCONGESTIONANTES NASAIS

Por serem apresentações frequentemente tópicas e possíveis de serem adquiridas sem receita médica, no pensamento popular essas substâncias são benignas e sem qualquer toxicidade. No entanto, esses fármacos apresentam índice terapêutico estreito e podem levar a quadros clínicos graves.

No Brasil, os principais princípios ativos dos descongestionantes nasais são os derivados imidazolínicos, efedrina e derivados e a fenilefrina. Os produtos contendo fenilpropanolamina foram retirados do mercado brasileiro no final de 2000, por isso não serão abordados neste capítulo. Caso o leitor necessite, a 1ª edição deste livro aborda melhor esse fármaco.

A fenilefrina possui atividade α1, α2 e discreta ação β e tem clínica e tratamento semelhantes aos da efedrina.

Os derivados imidazolínicos (tetraidrazolina, nafazolina, oximetazolina e xilometazolina) possuem atividade simpaticomimética α, logo são utilizados pela sua propriedade vasoconstritora e descongestiva especialmente em apresentações tópicas nasais e oftalmológicas.

Os imidazolínicos possuem janela terapêutica estreita e intoxicações podem ocorrer em doses a partir de 0,05 mg/kg para a nafazolina e 0,1-0,2 mg/kg para a oximetazolina e xilometazolina.

Pacientes intoxicados podem apresentar inicialmente hipertensão arterial, náuseas, nervosismo e cefaleia. Esse quadro pode evoluir com vasoconstrição sistêmica, levando ao aumento ainda mais acentuado da PA associado à bradicardia reflexa e possível quadro isquêmico. A apresentação mais grave se dá quando o SNC é afetado, podendo haver depressão do sensório, que pode levar a sonolência, diminuição da frequência respiratória, inclusive com respiração tipo Cheyne-Stokes, e coma. Ainda se detectam hipotermia, hiperidrose, hiper-reflexia e midríase.

Os pacientes devem ter seus sinais vitais monitorizados e ECG deve ser pedido em casos sintomáticos. Dosagem de eletrólitos também está indicada. CA não está rotineiramente indicado no tratamento, pois a absorção dessa substância pelo TGI ocorre em apenas 15 minutos. As medidas terapêuticas devem ser apenas sintomáticas e suportivas. Convulsões respodem bem a benzodizepínicos e barbitúricos.

Em relação ao tratamento da bradicardia, a literatura é controversa. Alguns autores defen-

dem o uso da atropina em pacientes sintomáticos e com repercussão hemodinâmica, sendo a dose em adultos de 0,5-1 mg/kg IV a cada 5 minutos e 0,02 mg/kg, IV ou intraósseo, em crianças. Outros autores condenam seu uso e referem-se à fentolamina, um antagonista α, como a melhor opção. Em adultos, a dose é de 5 mg IV e em crianças abaixo de 12 anos, 1 mg IV. Nas revisões de literatura, nota-se que na maioria dos casos em que a fentolamina foi utilizada – durante procedimentos cirúrgicos em otorrinolaringologia – a intoxicação se deu pela via IV e apresentou-se com sintomatologia mais exacerbada. Já a atropina foi a droga de escolha na maioria das intoxicações pela via tópica ou oral com sintomatologia mais discreta. Assim, concluiu-se que, embora a fentolamina realmente seja melhor opção em casos de maior gravidade, a atropina pode ser utilizada com segurança quando a intoxicação for de intensidade leve a moderada. Arritmias ventriculares devem ser tratadas com lidocaína ou amiodarona. Comumente a hipertensão costuma ceder espontaneamente, não necessitando de tratamento. Casos graves devem ser tratados com anti-hipertensivos de curta duração.

PROGNÓSTICO

Intoxicações por simpaticomiméticos têm bom prognóstico se não ocorrerem as complicações mencionadas, as quais devem ser precocemente identificadas para encaminhar-se a vítima à terapia intensiva, na intenção de evitar sequelas e óbito.

REFERÊNCIAS

1. Albertson TE, van Hoozen BE, Allen R. Amphetamines. *In* Haddad LM, Shannon MN, Winchester JF. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Philadel-phia:WB Saunders, 1998:560-568.
2. Benewitz NL. Amphetamines. *In* Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. Stanford: Appleton & Lange, 1999:68-70.
3. Benewitz NL. Phenylpropanolamine and other Decongestants. *In* Olson KR. Poiso-ning & Drug Overdose. Stanford:Appleton & Lange, 1999:259-261.
4. Campolina D, Ferreira DL. Envenenamentos. In: Atualização Terapêutica de Prado, Ramos e Valle – Urgências e Emergências 2012/13. Artes Médicas Ltda ; 2012. Parte I – Cap 3, 26:43.
5. Campolina D, Ferreira DL. Uso do Carvão Ativado nas intoxicações exógenas. Cad Clin Med Hosp Mater Dei 1992; 7:33-35.
6. Chiang KW, Goldfrank LR. Amphetamines. In Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 5th ed. Norwalk:Appleton & Lange, 1994: 863-73.
7. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists. *In* Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996:199-248.
8. Kelley MT. Sympathomimetics. *In* Haddad LM, Shannon MN, Winchester JF. Clinical Management of Poisoning and Drug Over-dose. Philadelphia:WB Saunders, 1998: 1078-1086.
9. Manoguerra AS. Sympathomimetic Poiso-ning. *In* Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB. Intensive Care Medicine. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1996:1702-1706.
10. Pentel P. Toxicity of over-the-counter stimulants. Jama. 1984 Oct 12;252(14):1898-903.
11. Perrone J. Amphetamines. *In* Viccellio P. Emergency Toxicology. Philadelphia:. Lippincott-Raven, 1998:899-902.
12. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. N Engl J Med. 2000 Dec 21;343(25):1833-8.
13. Reissig CJ, Strain EC, Griffiths RR. Caffeinated energy drinks – a growing problem. Drug Alcohol Depend. 2009 Jan 1;99(1-3):1-10.
14. O'Connor AD, Rusyniak DE, Bruno A. Cerebrovascular and cardiovascular complications of alcohol and sympathomimetic drug abuse. Med Clin North Am. 2005 Nov;89(6):1343-58.
15. Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. Annu Rev Med. 1990;41:277-88.
16. Micromedex 1.0 – Poisindex [base de dados na internet]. Thomson Reuters. Atualizada em 21 de Junho de 2010; acesso em 29 de Julho de 2010. Sympathomimetics, oral; [38]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/
17. Micromedex 1.0 – Poisindex [base de dados na internet]. Thomson Reuters. Atualizada em 12 de Março de 2010; acesso em 12 de Julho de 2010. Methylphenidate; [25]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/
18. Ramaekers JG, Kuypers KP, Samyn N. Stimulant effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine

(MDMA) 75 mg and methylphenidate 20 mg on actual driving during intoxication and withdrawal. Addiction. 2006 Nov;101(11):1614-21.

19. Scharman EJ, Erdman AR, Cobaugh DJ, *et al.* Methylphenidate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2007 Oct-Nov;45(7):737-52.

20. Micromedex 1.0 – Poisindex [base de dados na internet]. Thomson Reuters. Atualizada em 06 de Fevereiro de 2009; acesso em 05 de Agosto de 2010. IMIDAZOLINE DECONGESTANTS; [19]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/

21. Wenzel S, Sagowski C, Laux G, *et al.* Course and therapy of intoxication with imidazoline derivate naphazoline. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004 Jul;68(7):979-83.

22. Hoffman RJ. Methylxanthines and Selective B2-Adrenergic Agonists. *In:* Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LW. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hil; 2006. p. 990-1003

23. Chiang WK. Amphetamines. *In:* Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LW. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hil; 2006. p. 1119-31.

O Laboratório e as Análises Toxicológicas de Urgência

53

Pablo Alves Marinho
Maria de Fátima Eyer Cabral Cardoso
Délio Campolina
Valéria Bruno de Souza Costa

O laboratório de toxicologia de um serviço de emergência médica tem papel fundamental para dar suporte ao médico responsável pelos cuidados de um paciente intoxicado, seja este decorrente de exposição intencional (suicídio, uso de drogas de abuso) ou ocasional (exposição ocupacional, uso incorreto de medicamentos, vítimas de homicídio, idiossincrasias e contato com plantas tóxicas e animais peçonhentos).

Deste modo, é muito importante que haja disponível um laboratório provido de recursos analíticos a fim de auxiliar o médico em um diagnóstico desconhecido ou confirmar suspeita de intoxicação por determinado agente tóxico; assessorar na instituição da terapêutica mais adequada e avaliar a eficiência desta no paciente, dando respaldo a prognóstico mais fidedigno. Também se pode lançar mão dessas análises para afastar intoxicação em pacientes com traumas e problemas neurológicos que dão entrada no ambiente hospitalar.

Este capítulo aborda algumas técnicas e ensaios utilizados para identificação e quantificação de algumas substâncias comumente envolvidas em casos de intoxicação. Neste sentido, a toxicologia clínica e a toxicologia analítica terão que interagir dinamicamente, uma provendo informações à outra para que o agente causal seja identificado o mais rapidamente possível e a terapia aplicada mais especificamente, visando minimizar os danos ocasionados no paciente.

É importante ressaltar que a história clínica e os exames físicos não devem ser subestimados, devendo essas informações ser repassadas à equipe laboratorial para auxiliar na escolha da amostra biológica a ser coletada, do método analítico mais adequado a ser utilizado e para quais classes de toxicantes será pesquisado. Na maioria das vezes, e principalmente nos casos graves, o paciente deve ser tratado empiricamente, mesmo antes do resultado laboratorial, a fim de mantê-lo em sobrevida até que a terapia mais apropriada possa ser aplicada. Na realidade de muitos serviços de atendimento de urgência, principalmente no Brasil, o laboratório de análises toxicológicas dificilmente encontra-se prontamente disponível.

Em todo o pedido de análise laboratorial, o médico deve sugerir a sua hipótese diagnóstica. Algumas informações podem ser muito úteis para se ganhar agilidade e qualidade nas análises laboratoriais, como: agentes tóxicos suspeitos; dose ingerida; tempo decorrido entre ingestão e coleta da amostra; via de exposição; síndrome tóxica constatada (ex: colinérgica, narcótica, simpaticomimética, extrapiramidal, alucinógena); uso rotineiro de medicamentos por parte do paciente ou que foi administrado durante o atendimento médico; local onde o indivíduo se intoxicou e embalagens de produtos encontradas perto do mesmo. A idade do paciente pode levantar a suspeita de algum fármaco envolvido no episódio, sendo muito comum crianças se intoxicarem com domissanitários, adolescentes com drogas de abuso, adultos e idosos com me-

dicamentos e praguicidas. No Quadro 53.1 estão apresentados exemplos de substâncias químicas envolvidas em casos de intoxicação.

Quadro 53.1 Alguns grupos de substâncias químicas mais comuns envolvidas em quadros de intoxicação humana e identificados laboratorialmente

Metais:	arsênio chumbo mercúrio cobre
Medicamentos:	antidepressivos carbamazepina digoxina ácido valproico benzodiazepínicos fenobarbital lítio paracetamol
Praguicidas:	inseticidas organofosforados inseticidas carbamatos inseticidas piretróides raticidas cumarínicos e outros herbicidas (paraquat, glifosato, triazinas)
Hidrocarbonetos:	(álcoois, solventes)
Produtos químicos:	cáusticos (ácidos e bases)
Gases:	CO, CO_2, butano etc
Drogas de Abuso:	

A escolha da matriz biológica a ser analisada (sangue, urina, lavado gástrico, etc.) varia de acordo com o agente tóxico pesquisado. É imprescindível o conhecimento toxicocinético e toxicodinâmico dos principais compostos envolvidos em casos de intoxicação para selecionar o método analítico a ser empregado. O momento da coleta é essencial para não induzir erros de conduta por valores que ainda não estão elevados por não terem ainda sido metabolizados. Alguns medicamentos podem ter sua farmacocinética alterada quando ingerida em altas doses, como, por exemplo, os anticolinérgicos, opioides e sedativo-hipnóticos que terão sua absorção retardada, podendo não ser observados picos plasmáticos em períodos normalmente encontrados.

Não há um espécime que sirva para todas as análises laboratoriais, devido às particularidades de cada matriz. A seguir, serão abordadas certas características de algumas amostras biológicas que podem ser submetidas aos ensaios toxicológicos, devendo ser escolhida a mais apropriada conforme o caso clínico. No entanto, é importante salientar que cada amostra coletada é única e representa o estado patogênico do indivíduo naquele momento, podendo-se obter novos resultados a cada nova coleta, uma vez que os processos farmacocinéticos (absorção, biotransformação e eliminação) são dinâmicos.

AMOSTRAS BIOLÓGICAS

SANGUE

Pode ser utilizado sangue total, plasma ou soro, dependendo do agente químico a ser pesquisado. Tem como principal vantagem a relação direta da concentração plasmática da substância com os efeitos clínicos do paciente, além de fornecer quantidade suficiente de amostra para vários ensaios e a facilidade da coleta, podendo ser realizada mesmo em casos em que o paciente não se encontra consciente. A determinação de uma substância nessa amostra implica que o indivíduo está sob efeito da mesma, portanto, é interessante realizar análises quantitativas, principalmente em suspeitas de intoxicação por medicamentos e para estabelecer a dose do antídoto a ser administrado. No entanto, é importante ter em mente que processos de tolerância podem ser desenvolvidos para alguns fármacos, alterando a relação dose-efeito.

A coleta de sangue é um procedimento invasivo e as substâncias presentes nessa matriz apresentam pequena janela de detecção (horas), que representa o tempo que uma substância pode ser detectada num determinado fluido biológico após a última exposição. Por se tratar de uma matriz complexa, com muitos interferentes endógenos (proteínas, lipídios, sais), necessita de procedimento de preparo de amostra mais apurado, podendo, em alguns casos, tornar a análise mais demorada. Os analitos a serem pesquisados nesse espécime são geralmente o próprio agente causador da intoxicação (*parent drug*) ou algum biomarcador que reflita a exposição ao toxicante (colinesterases para praguicidas fosforados e

carbamatos; metemoglobina para agentes metemoglobinizantes, protrombina para cumarínicos, carboxi-hemoglobina para monóxido de carbono). O plasma ou soro geralmente é a amostra de escolha para ensaios de monitorização terapêutica em que se deve quantificar o fármaco a fim de verificar se o mesmo se encontra dentro da faixa terapêutica, principalmente nos fármacos que possuem janela terapêutica estreita, conforme exemplificado no Quadro 53.2.

Quadro 53.2 Faixa terapêutica e tempo de meia-vida de alguns fármacos utilizados no tratamento de diversas doenças

Fármaco	Faixa Terapêutica	Tempo de Meia-Vida (h)
Digoxina	0,5 a 0,8 ng/mL	40
Fenitoína	10 a 20 µg/mL	20
Fenobarbital	20 a 40 µg/mL	90
Lítio	0,6 a 1,2 mEq/L	22
Vancomicina	20 a 40 µg/mL	6
Ácido Valproico	50 a 100 µg/mL	12 a 18
Amiodarona	1 a 2 µg/mL	45 dias
Gentamicina	5 a 8 µg/mL	2,5
Carbamazepina	4 a 10 µg/mL	12 a 40
Amitriptilina	80 a 250 ng/mL	21

Fonte: Moyer e McMillin (2008).

URINA

Trata-se de uma amostra com menos interferentes do que o sangue, a qual pode ser coletada de forma menos invasiva, porém nem sempre disponível, principalmente quando o indivíduo se encontra inconsciente. A grande vantagem baseia-se na maior janela de detecção das substâncias nessa amostra, permanecendo por mais tempo nesse fluido biológico (dias), podendo, assim, avaliar uma exposição mais tardia. Outra vantagem desse espécime é a presença de altas concentrações das substâncias, facilitando a detecção das mesmas.

É importante salientar que nessa matriz geralmente se pesquisa o produto de biotransformação do agente tóxico, por apresentar maior janela de detecção do que a substância causadora da intoxicação. Os compostos presentes na urina, muitas vezes, são excretados conjugados com substâncias endógenas (glicuronato, sulfato, acetato, glicina), a fim de aumentar a polaridade e facilitar sua excreção. A análise desses metabólitos com alto peso molecular pode dificultar os procedimentos tanto na fase de preparo de amostra (extração do analito) como durante a análise cromatográfica. Deste modo, pode-se lançar mão de uma hidrólise química ou enzimática, a fim de romper-se a ligação do analito com a substância que está conjugada e facilitar o ensaio toxicológico.

As análises realizadas nessas amostras são qualitativas, uma vez que não há correlação entre a concentração da substância na urina e o estado clínico do paciente, já que vários fatores podem alterar a depuração urinária do toxicante (fluxo urinário, uso de medicamentos, características individuais de biotransformação e excreção, pH urinário). Entretanto, cuidadosa avaliação do resultado, algumas vezes, pode orientar sobre a ingestão de grandes doses. O Quadro 53.3 demonstra a janela de detecção para algumas drogas de abuso após dose única, porém é importante lembrar que esses valores podem mudar de acordo com a dose administrada; frequência de uso; pH fisiológico; via de administração; amostra biológica analisada; propriedades físico-químicas da substância; variação individual no metabolismo; e dos valores de *cut off* ou limites de detecção considerados.

CONTEÚDO GÁSTRICO

Essa matriz pode ser obtida por aspiração gástrica, lavado estomacal ou por coleta do vômito excretado pelo paciente. É uma amostra importante para os casos em que o indivíduo tenha administrado a substância por via oral e que tenha ocorrido pouco tempo antes da coleta. Caso contrário, a substância já terá sido absorvida e poderá não ser detectada nessa amostra. A pesquisa se baseará na determinação do agente causador da intoxicação, uma vez que o processo de biotransformação não terá ocorrido ainda.

Quadro 53.3 Janela de detecção em diferentes amostras biológicas para algumas drogas de abuso, de acordo com o analito pesquisado para cada droga

	Janela de Detecção (horas)		
Droga	Sangue	Saliva	Urina
Anfetamina	48	20-50	24-72
MDMA	24	24	48
Maconha	36 (THCCOOH)	34 (THC)	87 (THCCOOH)
Heroína	20 (morfina)	0,5-8 (morfina)	11-54 (6-acetilmorfina)
Cocaína	48 (benzoilecgonina)	12-24 (benzoilecgonina)	48-72 (benzoilecgonina)
GHB	5	5	12
LSD	12		36

Fonte: Verstraete (2004).

Dependendo do tipo e período de alimentação do paciente antes do evento, essa matriz poderá ser muito complexa, devido à presença de gorduras, proteínas e carboidratos. Portanto, dado o fato de já estar biotransformado, dificulta a análise pelos metabólitos, tornando a análise mais difícil. Deve-se ficar atento à presença de fragmentos de comprimidos, odores exalados pela amostra ou outro achado que possa ser relacionado com a substância ingerida, a qual poderá ser coletada pontualmente e analisada.

AMOSTRAS ALTERNATIVAS

Outras amostras biológicas podem ser utilizadas em laboratórios de toxicologia, contudo, muitas vezes precisam de técnicas mais sofisticadas de preparo de amostra e conhecimento sobre as particularidades de cada uma, a fim de evitar interpretações equivocadas sobre os resultados encontrados. Assim, pode-se citar o cabelo, que pode revelar exposição a longo prazo (meses), sendo interessante para intoxicações crônicas, além de ser uma coleta não invasiva, geralmente com disponibilidade suficiente de amostra e elevada estabilidade, podendo ser armazenado por anos sem dano aparente na substância. Nessa amostra pesquisa-se a substância inalterada, devido à sua maior incorporação na matriz capilar, porém fatores climáticos, uso de cosméticos e tipo de cabelo podem interferir na taxa de excreção do fármaco para o cabelo. Não há também correlação entre a presença do agente tóxico no cabelo e o estado clínico do paciente, porém alguns autores relatam a possibilidade de estudo retrospectivo de uso da substância. A posição da amostra coletada (base, meio, ponta do cabelo) pode fornecer algumas informações, visto que o cabelo cresce cerca de 1 cm por mês.

A saliva é uma amostra biológica bem interessante, pois as substâncias nela presentes estão em equilíbrio com o sangue, havendo correlação positiva entre a concentração do toxicante nessa matriz e o estado clínico do paciente. É fundamental que se conheça a relação da concentração saliva-plasma de cada fármaco, a fim de interpretar corretamente o resultado obtido. Apesar da pequena quantidade de amostra coletada (aproximadamente 3 mL), esta ocorre de forma não invasiva, necessitando de apenas um coletor apropriado. E por se tratar de amostra com poucos interferentes, não necessita de uma fase de *clean up* sofisticada. A janela de detecção nessa amostra, igualmente ao sangue, é curta (horas). A pesquisa também se baseia na determinação do fármaco inalterado, sendo sua concentração na saliva influenciada pelo pH da saliva e do sangue, pKa do fármaco e sua taxa de ligação proteica.

O ar exalado pode ser empregado para análise de intoxicações por substâncias voláteis como solventes orgânicos, bebidas alcoólicas e alguns anestésicos. As vantagens dessa amostra são as correlações diretas com o estado clínico do paciente, coleta não invasiva e amostra isenta de interferentes endógenos, necessitando apenas de um dispositivo próprio para a coleta do espéci-

me e uma técnica analítica que permita analisar amostra gasosa. A janela de detecção também é bastante curta (horas), devido à intensa troca que existe entre os gases presentes no sangue com o ar alveolar. Outra amostra que pode ser utilizada é o mecônio, para avaliar o uso repetido de drogas pela gestante durante a gestação, a fim de diagnosticar quadro de intoxicação ou síndrome de abstinência no neonato.

O Quadro 53.4 resume algumas características particulares de algumas amostras biológicas analisadas em laboratórios de toxicologia.

VALORES DE CORTE

Os valores de corte, também denominados *cut off*, são muito importantes no laboratório de toxicologia, principalmente para análises qualitativas, nas quais se deseja saber se o indivíduo fez ou não o uso de determinada substância. É um valor de concentração, o qual acima dele o resultado é considerado positivo e abaixo negativo, mesmo que a substância seja detectada. São valores adotados para evitar que resultados falso-positivos venham a ser liberados, devido a inúmeros fatores, como, por exemplo, reações cruzadas com outros fármacos, exposição passiva do indivíduo frente a drogas de abuso, etc.

Os valores de corte podem variar de acordo com a substância a ser determinada; com a amostra biológica analisada; com o método analítico utilizado; e com a finalidade do ensaio (clínico, forense, *doping*, triagem, confirmação). Exemplo bastante importante do emprego desse valor é nas análises de alcoolemia em condutores de veículos em um contexto forense, cuja determinação da presença do etanol no sangue ou no ar alveolar do indivíduo pode lhe causar sanções administrativas ou até penais, dependendo da concentração determinada. Deste modo, o resultado positivo deverá, obrigatoriamente, refletir a ingestão de etanol em qualquer tipo de bebida, excluindo qualquer alteração fisiológica ou uso de medicamentos que possam afetar a leitura do equipamento. A fim de garantir resultado fidedigno, os laboratórios forenses brasileiros têm adotado valor de *cut off* para alcoolemia de 0,2 g/L no vivo e valor mais alto para análise *post mortem*, a fim de evitar a detecção de etanol proveniente de fenômenos putrefativos iniciais. Da mesma forma, existe um valor de *cut off* para a determinação do etanol no ar exalado, que é de 0,1 mg/L. Essa diferença de concentração baseia-se na relação da concentração de etanol no sangue-ar exalado ser da ordem de 2.000.

No Quadro 53.5 estão demonstrados alguns exemplos de valores de corte utilizados nos EUA para análise de drogas de abuso em urina no ambiente de trabalho.

Quadro 53.4 Características de algumas amostras biológicas passíveis de serem submetidas às análises toxicológicas

Amostra	Vantagens	Desvantagens	Custo
Urina	Alta concentração do fármaco	Não se correlaciona com o estado clínico	Moderado
Sangue	Correlação com estado clínico	Procedimento invasivo (maiores dificuldades técnicas)	Alto
Cabelo	Janela de detecção longa	Contaminação externa	Alto
Suor	Janela de detecção longa	Variabilidade fisiológica	Alto
Saliva	Correlação com estado clínico	Contaminação oral	Alto
Ar exalado	Correlação com estado clínico	Janela de detecção curta	Moderado

Fonte: Huestis e Cone (1997).

Quadro 53.5 Valores de corte para algumas drogas de abuso utilizados pela SAMHSA de acordo com o tipo de ensaio e a amostra biológica utilizada

Droga	Cut Off			
	Urina (ng/mL)	Saliva (ng/mL)	Suor (ng/adesivo)	Cabelos (pg/mg)
Maconha[a,c]	50	4	4	1
THC-COOH[b]	15	2	1	0,05
Cocaína[a]	150	20	25	500
Benzoilecgonina[b]	100	8	25	50
Opiáceos	2000	40	25	500
Morfina e Codeína[a]	2000	40	25	200
6-acetilmorfina[b]	10	4	25	200
Anfetaminas[a]	500	50	25	500
Anfetamina, Metanfetamina, MDMA, MDA, MDEA[b]	250	50	25	300

Fonte: Porter (2008).
[a] = triagem; [b] = confirmação, [c] = THC.

COLETA, TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS

Essa é uma etapa crítica em análises toxicológicas, pois nada adianta um preparo de amostra apurado e a utilização de uma técnica analítica avançada, caso a coleta seja realizada indevidamente. Para isto, é necessário que os laboratórios tenham procedimentos escritos relatando os cuidados necessários para cada tipo de ensaio realizado. Tão importante quanto o método de coleta é a garantia da cadeia de custódia do espécime em questão, ou seja, documentar todos os procedimentos aplicados àquela amostra, a fim de garantir sua integridade e rastreabilidade desde o ponto de coleta até o seu descarte. Neste sentido, o responsável pela coleta deve documentar todos os procedimentos que foram realizados nesta etapa pré-analítica, como responsável, data e horário da coleta; dados do paciente; tipo e quantidade de frascos coletados; uso de preservantes, anticoagulantes ou diluentes; aparência da amostra; etc. Deve, ainda, realizar a adequada rotulagem da amostra, garantindo que cada espécime esteja inequivocadamente associado à sua ficha de coleta, para não haver troca de material.

De modo geral, um frasco com 25-50 mL de urina é necessário para realização dos ensaios toxicológicos. Ressalta-se, aqui, em caso de análises de voláteis, que o frasco deve estar preenchido até a tampa, a fim de evitar perdas por volatilização. Para amostras de sangue, deve-se tomar cuidado com o tipo de anticoagulante utilizado, pois pode interferir na análise de algumas substâncias, como, por exemplo, o EDTA, que possui atividade quelante, alterando a concentração de metais. O cuidado também deve estar no tipo de recipiente e no material de punção, pois alguns podem conter traços de metais, podendo interferir nessas análises. Para análise de lítio, é importante que o sangue não seja coletado em heparina lítio, a fim de não interferir nos níveis do metal quantificado.

Para análise de etanol, é importante não utilizar algum álcool durante a assepsia; preencher todo o frasco com a amostra, sendo o de vidro mais adequado do que o de plástico, para evitar perdas pela parede do mesmo. Para evitar formação de etanol por fermentação ou perda por volatilização, pode-se utilizar fluoreto de sódio 1% como preservante e manter a temperatura da amostra em 4°C. A coleta em duplicata pode

ser necessária em caso de necessidade de várias análises para diferentes compostos. Em casos de armazenamento, a amostra deverá ser submetida a condições compatíveis com o fármaco (estabilidade térmica, necessidade de ajuste de pH, tempo de armazenamento).

A coleta de sangue para fins de monitorização terapêutica deve ocorrer apenas quando o fármaco já tenha atingido o equilíbrio químico no plasma, ou seja, em torno de cinco meias-vidas. Assim, preconiza-se que seja coletado o sangue quando houver a concentração máxima do fármaco (pico) e na concentração mínima deste (vale), que pode ser determinado momentos antes da nova administração.

TÉCNICAS ANALÍTICAS

Um laboratório de toxicologia deve dispor de várias técnicas analíticas para viabilizar a análise de diferentes compostos e que estejam em diferentes amostras biológicas coletadas pelo corpo clínico. É importante conhecer o fundamento dessas técnicas, suas limitações, vantagens e desvantagens, pois só assim o analista saberá escolher o método mais adequado, ponderando a tríade rapidez, sensibilidade e seletividade, necessária para cada caso (Figura 53.1).

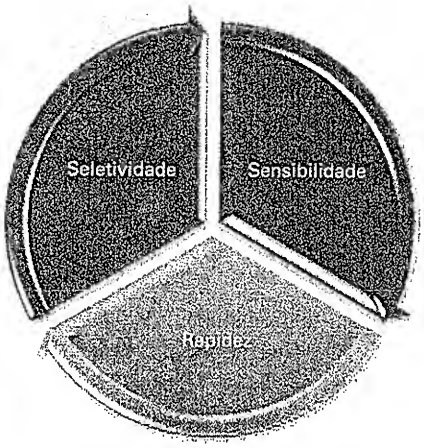


Figura 53.1 Parâmetros que devem ser avaliados para a escolha do método analítico mais adequado para cada situação de emergência clínica.

Serão vistas, portanto, as principais técnicas analíticas disponíveis atualmente para a identificação e quantificação de agentes tóxicos em matrizes biológicas, desde testes mais simples que não necessitam equipamentos aos de complexa metodologia.

QUÍMICA DE VIA ÚMIDA

São reações mais simples, utilizando reagentes químicos que, ao interagir na substância tóxica em solução aquosa, são capazes de desenvolver uma coloração ou qualquer alteração na amostra, passível de ser visualizada macroscopicamente. As vantagens dessa técnica baseiam-se no procedimento simples, barato e, na maioria das vezes, qualitativo das análises. As desvantagens são a falta de seletividade, podendo haver reações cruzadas entre mais de um toxicante; a baixa sensibilidade dessa técnica frente a outras mais sofisticadas; e a possibilidade de leituras distintas entre analistas diferentes, devido ao caráter subjetivo na interpretação dos resultados, podendo contribuir para resultado equivocado nessas análises. Deste modo, essa técnica pode ser empregada para confirmação da existência de um agente tóxico, devido à suspeita do médico com base na sintomatologia do paciente, ou como testes de triagem para diferentes classes de xenobióticos. Os resultados positivos devem, porém, ser confirmados por técnicas mais seletivas. A seguir, estão descritos alguns métodos para análise de diferentes agentes químicos por via úmida.

- **cianeto**: cortar tiras de papel de filtro (tipo Whatman 1), umedecê-las com solução de sulfato de cobre a 2%, secá-las e guardá-las em frasco ao abrigo de luz. Essas tiras podem ser preparadas e guardadas para serem usadas posteriormente. No momento do uso, umedecer a tira de papel numa solução alcoólica de guaiacol a 10%, colocar a substância sob suspeita num *erlemeyer* com tampa de forma que a tira de papel fique suspensa dentro do frasco (com a ajuda da tampa), sem tocar diretamente na substância em análise. A mudança instantânea da fita para a cor azul indica presença de cianeto. A intensidade da cor varia de acordo com a concentração do ácido cianídrico;
- **estricnina**: adicionar à amostra suspeita, em cápsula de porcelana, uma gota de ácido sulfú-

rico concentrado. Em seguida, colocar um cristal de bicromato de potássio com auxílio de um bastão de vidro. Se a amostra for de estricnina, desenvolve cor violácea intensa, mudando para vermelho-cereja e, ao final, vermelho-amarelado;

- **fenotiazinas:** adicionar 1 mL de urina em um *erlemeyer* e acrescentar 1 mL do reagente de FPN (0,5 mL de cloreto férrico a 5% + 4,5 mL de ácido perclórico a 20% + 5,0 mL de ácido nítrico a 50%). A leitura deverá ser feita imediatamente. Nos casos de superdosagens de derivados de fenotiazinas, as cores podem variar do roxo, vermelho, laranja, violeta a azul, dependendo da concentração. É aconselhável realizar paralelamente o mesmo teste com urina isenta de compostos fenotiazínicos (o chamado "branco") e outra contendo compostos fenotiazínicos (controle positivo) para mais validação e segurança do teste.
- **paraquat:** adicionar a 1 mL de urina ou do conteúdo gástrico 1 mL de solução de ditionito de sódio 0,1% em hidróxido de sódio a 1 mol/L preparado recentemente. Ou coletar 10 mL de urina, adicionar 2 g de bicarbonato de sódio agitando suavemente. Adicionar, em seguida, 1 g de ditionito de sódio, após efervescência, agitar suavemente. Caso ocorra mudança de cor para azul, o resultado é considerado positivo para paraquat; e verde para diquat, porém o paraquat também pode estar presente;
- **carboxi-hemoglobina:** diluir a amostra de sangue 20 vezes em hidróxido de amônio 0,01 mol/L e comparar com amostra de sangue normal (branco da reação). O aparecimento de coloração rosada sugere a presença de COHb;
- **salicilatos:** para análise em soro, adicionar 0,5 mL da amostra em 4,5 mL de reagente de *Trinder* (4 mg de cloreto de mercúrio em 85 mL de água, adicionando 12 mL de ácido clorídrico e 4 g de nitrato de ferro hidratado e diluindo para 100 mL de água). O aparecimento de coloração violeta no líquido sobrenadante indica a existência de salicilato e salicilamida. Para análise em urina, adicionar cinco gotas do reagente de *Trinder* na amostra e ajustar o pH para 5-6. A coloração violeta desenvolvida indica a presença desses compostos em doses supraterapêuticas;
- **paracetamol:** adicionar 0,5 mL de urina em 0,5 mL de ácido clorídrico 36%. Aquecer a mistura por 10 minutos a 100°C. Pingar duas gotas da solução anterior em 10 mL de água e adicionar 1 mL de o-cresol 1% em água e 4 mL de hidróxido de amônio. Em caso de positivo, coloração azul se desenvolverá mesmo em concentrações terapêuticas;
- **organofosforados:** em três tubos de ensaios, adicionar 2 mL de ácido dinitrobenzoico 0,02% em solução tampão de fosfato de sódio 0,1 mol/L (pH=7,4) e 1 mL de solução aquosa de iodeto de acetiltiocolina 0,5%. No primeiro tubo adicionar 20 µL de controle de plasma, no segundo tubo 20 µL da amostra de plasma e no terceiro tubo 20 µL de solução aquosa de cloreto de pralidoxima 20% e 20 µL da amostra de plasma. Agitar vigorosamente os três tubos de ensaio e deixar em repouso por dois minutos. Se algum inibidor de colinesterase estiver presente na amostra, a coloração amarelada no tubo controle ficará mais intensa do que no tubo da amostra. Confirmação adicional será fornecida se a coloração no fundo do tubo da pralidoxima for similar à do tubo controle.

IMUNOENSAIOS

Os imunoensaios são análises baseadas em reações antígeno-anticorpo, cuja substância a ser analisada possui um grupamento na molécula que se liga no anticorpo antidroga que é adicionado à amostra. Tem como fundamento a adição de uma quantidade fixa do anticorpo, da droga a ser pesquisada e da amostra suspeita de ter o mesmo fármaco, em que o anticorpo irá competir pela ligação entre a droga adicionada e a presente na amostra real. A marcação do fármaco adicionado ou do anticorpo, conjuntamente com a medida do sinal gerado pela reação desenvolvida durante o ensaio, permitirá avaliar a presença do xenobiótico na amostra biológica.

Essas técnicas são muito utilizadas em laboratórios de urgência, pois produzem resultados rápidos, podendo dar suporte aos médicos para aplicarem terapêutica mais adequada ao indivíduo intoxicado. Outras vantagens dessa técnica é que sua execução é simples; não exige expressivo investimento; pouca ou nenhuma etapa de preparo da amostra; pode ser automatizada; e possui elevada sensibilidade (nanomoles). São empregadas para analisar amostras biológicas, urina e/ou sangue, reagindo com os metabólitos das substân-

cias, porém, podem também ser usadas em outras matrizes como sangue, soro, plasma, saliva.

Devido à alta sensibilidade da técnica, os imunoensaios são muito utilizados na fase de triagem em substituição às técnicas cromatográficas. No entanto, as amostras positivas devem, quando necessário, ser confirmadas por métodos mais seletivos, como as técnicas cromatográficas e espectrométricas. Isto ocorre porque os imunoensaios carecem de seletividade, uma vez que os anticorpos reagem com grupos de substâncias (anfetamínicos, benzodiazepínicos, barbitúricos, canabinoides, opioides), e não com compostos isolados.

Existem vários tipos de imunoensaios disponíveis comercialmente, como a *Fluorescence Polarization Immunoassay* (FPIA), *Enzyme Multiplied Immunoassay Technique* (EMIT), *Radioimmunoassay* (RIA) e *Enzyme–Linked Immunoabsorbent Assay* (ELISA), os quais utilizam diferentes reagentes (moléculas fluorescentes e quimioluminescentes, enzimas, radioisótopos) que podem ser detectados pelo equipamento. A imunocromatografia (sabonetinho) é muito utilizada como ensaio qualitativo de *screening* toxicológico, pois permite em apenas uma fase sólida a identificação de várias drogas, principalmente as de abuso. Os imunoensaios também têm grande importância na monitorização terapêutica para alguns fármacos anticonvulsivantes, antiasmáticos, imunossupressores, antineoplásicos, antibióticos e cardiotrópicos.

CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD)

A CCD é uma técnica essencialmente qualitativa, que pode ser aplicada nos laboratórios de urgência devido à rapidez da análise, simplicidade na execução, facilidade na interpretação, baixo custo e boa reprodutibilidade. Tem seu emprego bastante útil nos casos em que se deseja confirmar a existência de um toxicante, porém possui limitações para ensaios de triagem às cegas, podendo demorar a chegar a um resultado confiável, por ser um processo não automatizado.

O processo de separação na cromatografia ocorre baseado na diferença de afinidade do fármaco entre a fase estacionária do suporte e a fase móvel ao longo da sua eluição. No caso da CCD, a fase estacionária é um sólido (ex: sílica, alumina, C18) que está imobilizado num suporte (ex: vidro, alumínio), formando a cromatoplaca. A fase móvel, por sua vez, é constituída por um ou uma mistura de solventes. Quanto mais afinidade da substância pela fase móvel, maior será a migração na cromatoplaca e o contrário ocorrerá caso esta tenha mais afinidade pela fase estacionária. Após a separação do toxicante dos constituintes da amostra por esse processo, a substância é revelada após a aplicação de um reagente químico ou exposição à luz ultravioleta para sua visualização macroscópica e comparada a distância percorrida na placa com um padrão de referência da substância pesquisada.

O sucesso dessa técnica depende do tipo e constituição dos solventes utilizados, que irão separar adequadamente o composto analisado. A CCD possui grande aplicabilidade nas análises toxicológicas para identificação de drogas de abuso, medicamentos e praguicidas. No Quadro 53.6 são apresentados alguns reveladores químicos para determinação de alguns xenobióticos.

Quadro 53.6 Reveladores utilizados em CCD para determinação de algumas drogas de abuso e fármacos

Revelador	Agente Tóxico
Zwicker	Barbitúricos e Anticonvulsivantes
Fast Blue Salt B	Canabinoides
Cloreto de Paládio	Praguicidas
Iodoplatinado acidificado	Anfetamínicos, Ecstasy, Benzodiazepínicos, cocaína
Dragendorff	Cocaína
Mandelin	Opioides, Estricnina
Marquis	Anfetamínicos, Opioides
Van Urk	Alcaloides de ergot (LSD)

Fonte: Moffat et al. (2004).

CROMATOGRAFIA EM FASE GASOSA (CG)

A CG é uma técnica utilizada para análise de diversos agentes químicos em diversas matrizes biológicas, desde que estes apresentem como

características serem voláteis e termoestáveis. O equipamento é constituído de gás de arraste (fase móvel), injetor, coluna cromatográfica (fase estacionária), detector e analisador. Após etapa de preparo da amostra, esta é injetada no injetor, sendo prontamente volatilizada e empurrada por um gás inerte (ex: hélio) para a coluna cromatográfica, onde ocorrerá o processo de separação dos outros constituintes da matriz até chegar ao detector, no qual será identificada pelo tempo gasto para percorrer esse caminho. Esse tempo, denominado de tempo de retenção, é comparado com um padrão da substância pesquisada, devendo ser o mesmo para a categorização do resultado como positivo. A elevada sensibilidade, seletividade, automatização da técnica, possibilidade de quantificação de várias substâncias ao mesmo tempo são as grandes vantagens dessa técnica.

Uma das análises mais utilizadas por essa técnica é a dosagem de voláteis (ex: etanol, inalantes, solventes) em amostras biológicas. Neste caso, pode-se utilizar uma técnica de preparo de amostra extremamente simples, denominada de *headspace* (HS), cuja amostra é colocada num frasco, sendo este fechado hermeticamente. Após aquecimento do mesmo por temperatura e tempo determinados, os agentes tóxicos são volatilizados e permanecem na porção gasosa superior do frasco. Pequena fração do gás de dentro do frasco é pipetada e injetada no equipamento. Essa análise permite quantificar com exatidão níveis de solventes na ordem de µg/L. Na Figura 53.2 é demonstrado o resultado de uma análise de solventes em sangue no modo *headspace*.

Nos casos em que se suspeita da existência de algum toxicante, pode-se utilizar um detector mais adequado para sua identificação, a fim de aumentar a sensibilidade e a seletividade do método. Deste modo, o detector de ionização de chama (DIC) é o mais utilizado, pois responde a todos os compostos que tenham ligação C-H. Para substâncias que possuem fósforo e nitrogênio em sua estrutura química (ex: praguicidas carbamatos e organofosforados, cocaína), pode-se utilizar o detector de Nitrogênio-Fósforo (DNP), uma vez que possuem mais sensibilidade para esses compostos. O detector de captura de elétrons (DCE) é adequado para analisar compostos eletronegativos (ex: praguicidas organoclorados, piretroides, benzodiazepínicos).

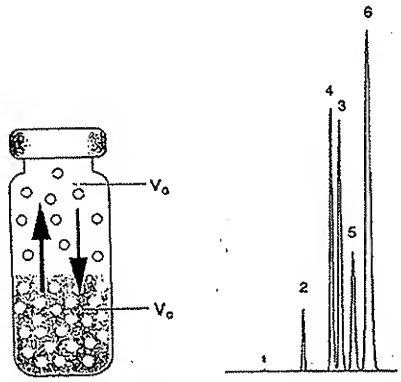


Figura 53.2 À esquerda um vial lacrado demonstrando o equilíbrio do analito entre a amostra (VS) e a fase gasosa (VG) (Kolb; Ettre, 1997). À direita, um cromatograma de uma análise de sangue extraído por *headspace* e analisada por cromatografia gasosa com detector de ionização de chama, sendo determinada a presença de acetaldeído (1), metanol (2), acetona (3), etanol (4), isoprapranol (5), t-butanol (6); padrão interno; tr = 3,8 min.).

CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

A CLAE, também chamada de HPLC, é uma técnica bastante versátil, pois, ao contrário da CG, não está limitada a amostras voláteis e termicamente estáveis, podendo ser empregada também para análises de compostos muito polares ou com alto peso molecular (glifosato, misoprostol, cumarínicos, anabolizantes). Geralmente é a técnica empregada para quantificar fármacos submetidos à monitorização terapêutica devido à sua elevada seletividade e sensibilidade. O fundamento de separação é o mesmo da CG, com exceção da fase móvel, que, neste caso, é uma mistura de solventes, que pode ser mais polar (cromatografia normal) ou mais apolar (cromatografia de fase reversa) do que a fase estacionária.

Um dos detectores mais utilizados na CLAE é o detector de ultravioleta, no qual as substâncias são detectadas pela capacidade de absorver um determinado comprimento de onda que é emitido por uma lâmpada. No entanto, existem outros tipos de detectores que podem ser utilizados, dependendo das características fisico-químicas do agente tóxico (ex: detector de fluorescência, detector eletroquímico, detector de arranjo de diodos e espectrometria de massas).

A identificação dos compostos na CLAE também é realizada por meio do tempo de retenção, sendo necessária a utilização de padrões para conhecer o tempo de retenção da substância pesquisada em determinado método.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS (EM)

A espectrometria de massas é uma das técnicas mais adequadas para ser utilizada em análises toxicológicas, pois tem como grande vantagem sua elevada seletividade, sendo, por isto, utilizada em métodos de confirmação para as amostras positivas nos ensaios de triagem. Pode ser acoplada à CG e CLAE, em que haverá a separação dos componentes da amostra nesses equipamentos e detecção no espectrômetro de massas, tornando-se o padrão-ouro neste tipo de análise. A detecção dos compostos baseia-se na diferença da razão massa/carga (m/z) de cada molécula. O equipamento é constituído por um sistema de introdução da amostra, fonte de ionização, analisador e detector. Os constituintes da amostra são ionizados na câmara de ionização, podendo a molécula fragmentar ou não, dependendo do tipo de ionização. Os métodos de ionização, quando há acoplamento com a CG, podem ser por impacto de elétrons (EI) e ionização química (CI); e quando acoplada à CLAE, *eletrocspray* (ESI), ionização química à pressão atmosfera (APCI), fotoionização à pressão atmosférica (APPI) e dessorção/ionização da matriz assistida por *laser* (MALDI). Os íons formados são separados num analisador (ex: quadrupolo, captura de íons, tempo de voo), de acordo com sua razão m/z e detectados num detector, gerando, assim, um espectro de massas específico de cada substância química, análoga como uma impressão digital única para cada molécula. O confronto do espectro de massas do fármaco presente na amostra analisada com um banco de dados contendo milhares de espectrogramas permite a identificação irrefutável da substância, de forma rápida e segura. A Figura 53.3 demonstra o espectro de massas da cocaína e de seus metabólitos.

Análises com espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS) garantem ainda mais seletividade ao ensaio, sendo muito utilizados para fins quantitativos. Neste caso, trabalha-se no modo *multiple reaction monitoring* (MRM), no qual se pode selecionar o íon característico do analito (íon precursor) no primeiro analisador, fragmentá-lo em uma câmara de colisão e analisar o fragmento do íon precursor formado (íon filho) em um segundo analisador.

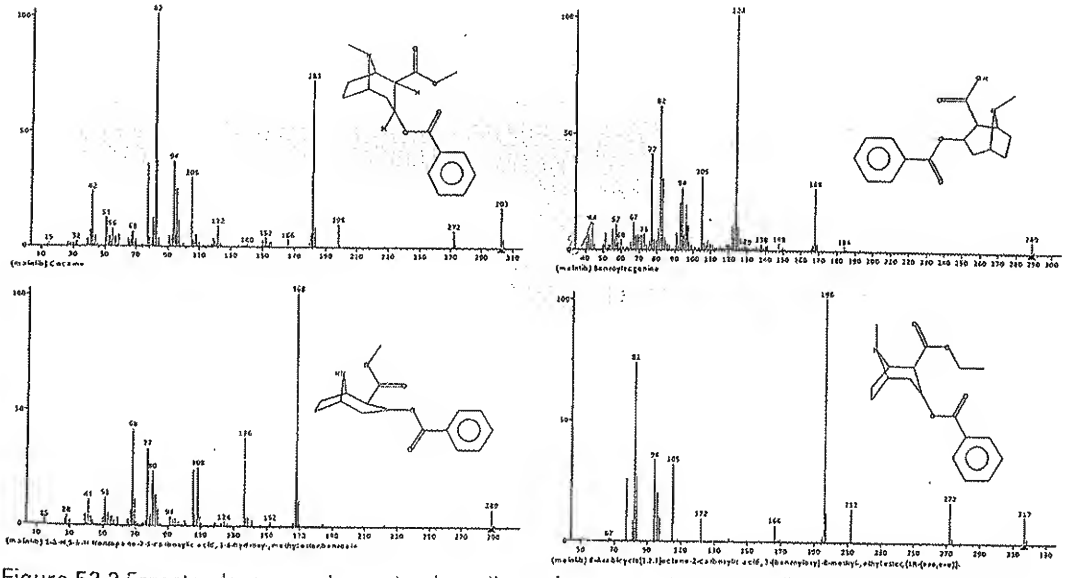


Figura 53.3 Espectro de massas de cocaína, benzoilecgonina, norcocaína e cocaetileno obtido da ionização por impacto de elétrons.
Fonte: NIST (2002).

Assim, a constatação da existência do íon precursor e de seu fragmento característico garante de forma inequívoca a presença do fármaco na amostra. O Quadro 53.7 exibe exemplo de íons monitorados no modo MRM para determinação de algumas drogas por LC-MS-MS.

Quadro 53.7 Íons monitorados de algumas drogas analisadas por LC-MS-MS

Fármaco	Íon Precursor	Íon Filho	Energia de Colisão (eV)
Anfetamina	13	19	7
Bromazepam	316	182.1	35
Carbamazepina	237	194	20
MDMA	194.2	163	20
Metanfetamina	150.2	91	20
Morfina	286	201	35
Paracetamol	152	110	20
Heroína	370	165	50

Fonte: Mueller et al. (2005).

ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA (EAA)

A EAA é a técnica utilizada para determinar metais nas amostras biológicas, pois os métodos cromatográficos não possuem essa capacidade analítica. Existem quatro estágios durante a análise por EAA: secagem, pirólise, atomização e limpeza. A etapa mais crítica é a atomização, em que os metais, ao passarem para o estado fundamental, são excitados por determinado comprimento de onda emitido por uma lâmpada de catodo oco. Deste modo, os metais passam para um nível de energia mais elevado e, quando retornam ao seu estado inicial, liberam esta energia em forma de luz no mesmo comprimento de onda absorvido. A quantidade de luz absorvida é proporcional à concentração do metal na amostra, conforme a lei de *Lamber Beer*. O fenômeno da atomização pode ocorrer numa chama (constituída de um combustível e um oxidante) ou num forno de grafite, sendo que este último modo provê mais sensibilidade à análise. O Quadro 53.8 descreve algumas características de algumas técnicas analíticas utilizadas nos laboratórios clínicos.

Quadro 53.8 Características de desempenho de algumas técnica analíticas utilizadas em laboratórios de toxicologia

Técnica	Seletividade	Sensibilidade	Análise de vários fármacos	Quantitativa	Complexidade
Colorimétricos	+	+	sim	alguns	+
UV-VIS	+	+	não	sim	++
Imunoensaio	+++	++	alguns	alguns	+
CG	++	++	sim	sim	+++
CCD	++	+	sim	não	++
CLAE	++	++	sim	sim	+++
GC-MS LC-MS	++++	++++	sim	sim	++

Fonte: Adaptado de Hearn e Walls (2007).
UV-VIS: espectrofotometria de ultravioleta e visível; CG: cromatografia gasosa; CCD: cromatografia em camada delgada; CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência; CG-MS: cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas; LC-MS: cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas.

SISTEMAS DE GESTÃO DA QUALIDADE NO LABORATÓRIO CLÍNICO

Para que os laboratórios de toxicologia operem de acordo com as normas preconizadas de qualidade, é imprescindível que possuam sistemas de gestão implementados em sua rotina. Tal processo pode ser adotado a partir da acreditação dos ensaios realizados ou pela certificação do laboratório como um todo. Existem algumas normas de qualidade que contemplam requisitos necessários para assegurar a organização gerencial e técnica do laboratório (ISO 9001:2008; ISO/IEC 17025:2005; NIT-DILCA 083:2001). Deste modo, os laboratórios que funcionam de acordo com essas normas garantem que têm competência técnica para sua atuação e geram resultados analiticamente válidos.

Um sistema de gestão implementado contempla vários fatores, como: comprometimento dos funcionários e alta direção; capacitação dos analistas; padronização dos procedimentos; rastreabilidade dos documentos; calibração dos equipamentos; validação dos métodos; estimativa da incerteza dos resultados; participação em ensaios de proficiência, etc.; agregando, assim, confiabilidade aos resultados e demonstrando qualidade metrológica desejável e o reconhecimento de competência técnica para seu escopo de atuação. Essa credibilidade nos resultados emitidos impactará diretamente na qualidade dos serviços prestados para os médicos e pacientes. Resultado errado pode desviar a conduta médica, valorizando ou desvalorizando o quadro, com prejuízo para o paciente.

A validação dos métodos utilizados no laboratório é fundamental para garantir a precisão e exatidão dos resultados liberados. Existem várias normas na literatura que abordam esses procedimentos, destacando-se aqui no Brasil a Resolução 899 de 2003 da ANVISA e o documento DOQ-CGCRE-008 do Inmetro de 2007. Nesses documentos são descritos os parâmetros analíticos de validação, como linearidade, seletividade, precisão, exatidão, recuperação, limite de detecção e quantificação e robustez, necessários para avaliar se o método é condizente com o que se pretende analisar (Figura 53.4).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de o laboratório de toxicologia fornecer ao médico informações sobre a presença quali e quantitativa de uma substância na amostra analisada, é muito importante que, antes de qualquer tomada de decisão, alguns fatores possam ser levados em consideração. Algumas situações podem levar a resultados falso-negativos, falso-positivos, subestimação ou superestimação da concentração encontrada. Os fatores que podem comprometer o resultado são:

- amostra coletada antes do pico sérico da droga, como no caso de sangue colhido 20 minutos após ingestão de fenobarbital em dose elevada;
- amostra coletada muito tempo após o pico da droga, que pode ter sido biotransformada em metabólitos não detectados pelo método utilizado;
- utilização concomitante de outras substâncias que possuem efeito sinérgico ou potencializam a ação do fármaco (benzodiazepínicos, barbitúricos e etanol);
- escolha equivocada da amostra biológica a ser analisada (urina para quantificação de etanol);

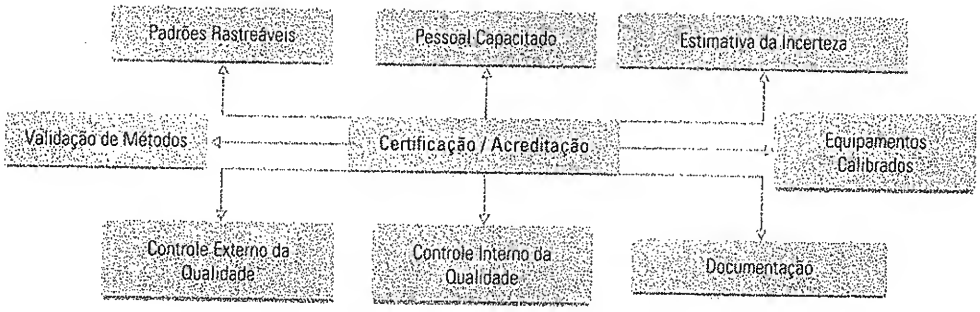


Figura 53.4 Diagrama demonstrando as ferramentas da qualidade necessárias para implementação de um sistema de garantia da qualidade.

- material biológico coletado de forma indevida (dosagem de metais coletados com anticoagulante de EDTA).

Podem ocorrer casos em que não há correlação entre o resultado do laboratório e a sintomatologia apresentada pelo paciente. Isto pode acontecer em casos que o nível sérico daquela substância não tem correlação fiel com o quadro clínico (superdosagem por antidepressivo tricíclico); o paciente é usuário crônico daquela droga, tolerando níveis mais elevados (tolerância ao fenobarbital); o paciente tem doença de base que agrava o quadro clínico da intoxicação (cardiopata com intoxicação por digoxina); o paciente tem uma doença que impede a eliminação da droga, aumentando sua meia-vida (intoxicação por lítio em um paciente com insuficiência renal).

Deste modo, apesar da importância dos exames toxicológicos para tratamento dos pacientes vítimas de intoxicação, não se pode depender exclusivamente dos mesmos, devendo sempre uma análise mais global ser levada em consideração antes da tomada da decisão final.

Os exames laboratoriais realizados nos laboratórios de análises clínicas são discutidos nos capítulos, com discussões específicas nas abordagens de cada toxicante.

REFERÊNCIAS

1. Balikova M. Hair analysis for drugs of abuse. Plausibility of interpretation. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2005 Dec;149(2):199-207.
2. Cantinela Jr LR. Clinical Toxicology. *In* Klaassen CD. Casarett & Doull's Toxicology The basic Science of Poisons.7 ed. New York: McGraw-Hill, 2008: 1257-1271.
3. Cardoso, M. F. E. C.; Dias, M.B.; Andrade Filho,A. Laboratório. In: Andrade Filho,A.; Campolina, D.; Dias,M.B.:Toxicologia na Prática Clínica. 1Ed. Belo Horizonte: Folium, 2001, v.1, P. 323-328.
4. Carrazza MZN. Análises Toxicológicas de Emergência. In Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. Fundamentos de Toxicologia. 3 ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2008: 553-562.
5. Cazenave SOS. Análises de Urgência. In Moreau RLM, Siqueira MEPB. Toxicologia Analítica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008: 59-69.
6. Collins CH, Braga GL, Bonato OS. Fundamentos de Cromatografia. 2 ed. Campinas: Editora da Unicamp, 2009, 453 p.
7. Gareri J, Klein J, Koren G. Drugs of abuse testing in meconium. Clin Chim Acta. 2006 Apr;366(1-2):101-11.
8. Hammett-Stabler CA, Pesce AJ, Cannon DJ. Urine drug screening in the medical setting. Clin Chim Acta. 2002 Jan;315(1-2):125-35.
9. Hearn WL, Walls HC. Common Methods in Postmortem Toxicology. *In* Karch SB. Postmortem Toxicology of Abuse Drugs. New York: CRC Press, 2008: 31-66.
10. Heit HA, Gourlay DL. Urine drug testing in pain medicine. J Pain Symptom Manage. 2004 Mar;27(3):260-7.
11. Huestis MA, Cone EJ. Alternative Testing Matrices. *In* Karch SB. Drug Abuse Handbook. CRC Press, 1997: 799-858.
12. Kidwell DA, Holland JC, Athanaselis S. Testing for drugs of abuse in saliva and sweat. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1998 Aug 21;713(1):111-35.
13. McKay CA. Can the Laboratory Help Me? Toxicology Laboratory Testing in the Possibly Poisoned Pediatric Patient. Clinical Pediatric Emergency Medicine 2005; 6: 116-122.
14. Marinho PA. Desenvolvimento e Validação Intralaboratorial de Métodos Quantitativos para Determinação de Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD) por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e cromatografia gasosa acoplada à Espectrometria de Massas. [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
15. Marinho PA, Passagli M, Lordeiro, RA. Validação de Métodos Químicos. In Passagli M. Toxicologia Forense – Teoria e Prática. 2 ed. Campinas: Millennium Editora, 2009: 361-380.
16. Maurer HH. Multi-analyte procedures for screening for and quantification of drugs in blood, plasma, or serum by liquid chromatography-single stage or tandem mass spectrometry (LC-MS or LC-MS/MS) relevant to clinical and forensic toxicology. Clin Biochem. 2005 Apr;38(4):310-8.
17. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Galichet LY. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 3. ed. London: The Pharmaceutical Press, 2004. 1248 p.
18. Moyer TP; McMillin GA. Drogas Terapêuticas. *In* Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Fundamentos de Química Clinica. 6 ª ed. Rio de janeiro: Elsevier, 2008: 553-574.

19. Mueller CA, Weinmann W, Dresen S, *et al.* Development of a multi-target screening analysis for 301 drugs using a QTrap liquid chromatography/ tandem mass spectrometry system and automated library searching. Rapid Commun Mass Spectrom. 2005;19(10):1332-8.

20. National Institute of Standards and Technology (NIST). Mass Spectral Search Program for the NIT/ EPA/NIH Mass Spectral Library, v. 2.0, 2002.

21. O'Neal CL, Wolf CE, 2nd, Levine B, *et al.* Gas chromatographic procedures for determination of ethanol in postmortem blood using t-butanol and methyl ethyl ketone as internal standards. Forensic Sci Int. 1996 Nov 11;83(1):31-8.

22. Porter WH. Toxicologia Clínica. In Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Fundamentos de Química Clínica. 6ª ed. Rio de janeiro: Elsevier, 2008: 575-616.

23. Vaz AJ, Leoni LAB. Detecção de Antígenos e Haptenos. In Vaz AJ, Takei K, Bueno EC. Imunoensaios – Fundamentos e Aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007: 132-141.

24. Verstraete AG. Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid. Ther Drug Monit. 2004 Apr;26(2):200-5.

25. Wennig R. Threshold values in toxicology – useful or not? Forensic Sci Int. 2000 Sep 11;113(1-3):323-30.

2,3,

2,4,
2,4
2-m
4-cl
(CH
(CN
β-ag
ma
tra

A

AAS,
Abac
Abell
afri
diag
d
in
m
ra
sí
hist
labo
trata
ad
an
co
re
vene
Abobri
ABRA
Absint
Acetam
Acetam

Índice Remissivo

2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (2,3,7,8-TCDD), 356
2,4,5 T, 354
2,4 D, 354
2-metil-4-clorofenoxipropiônico, 354
4-cloro-2-metilfenoxi-ácetico, 354
(CH3)2C(OH)CN, 237
(CN)2, 237
β-agonistas seletivos, 639
  manifestações clínicas, 639
  tratamento, 639

A

AAS, 80, 627
Abacavir, 406
Abelhas, 43
  africanizadas, 43
  diagnóstico e quadro clínico, 45
    doença do soro, 47
    insuficiência renal aguda, 46
    múltiplas picadas, 46
    rabdomiólise, 46
    síndrome de Kounis, 46
  histórico, 44
  laboratório, 47
  tratamento, 47
    adrenalina, 47
    anti-histamínicos, 48
    corticoides, 49
    remoção do ferrão, 49
  veneno, 44
Abobrinha-do-norte, 566, 582
ABRACIT, 32
Absinto, 579
Acetamidas, 360
Acetaminofeno, 527
Acetoclor, 360
Acetona cianidrina, 237
Acidente cáustico (ver Cáusticos)
  cricotireoidostomia, 7
Ácido (s), 24, 67, 80, 209, 210, 230, 341, 354, 627
  2,3 – dimercaptosuccínico, 230
  2-3 dimercapto succínico (DMSA), 24
  2,4,5 triclorofenoxiacético, 354
  2,4 diclorofenoxiacético, 354
  acetilsalicílico, 80, 627
  bateria, 208
  carbólico, 209
  clorídrico, 209
  fluorídrico, 209
  fólico, 24
  fórmico, 67
  oxálico, 68, 209
  salicílico, 627
  sulfúrico (ácido da bateria de automóvel), 209, 341
Acidose lática, 378
  metformina, 378
Acidose metabólica, 67, 68, 186, 478
  etilenoglicol, 68
  metanol, 66
  monóxido de carbono, 475
  propilenoglicol, 186
Acidose respiratória, 179, 466
  metemoglobina, 466
Ácido valproico, 106
  exames complementares, 107
    níveis séricos, 107
  farmacologia, 106
    excreção, 107
  manifestações clínicas, 107
    intoxicação aguda, 107
  tratamento, 107
    carvão ativado, 107
Aciflorfen, 360
Acifluorfen-metil, 360
Acrodinia, 454
Actos®, 377
Adsorventes, 18
  carvão ativado, 18
    complicações, 19
Agente (s), 347, 354
  emetizantes, 347
  irritantes, 347
  laranja, 354
  não letais, 347
  vesicantes, 346
Agonistas dopaminérgicos, 286
Agroquat®, 533
Água sanitária, 38, 208
Água-viva, ver Cnidários, 383
AHA, diretrizes 2010, 7
Aids, 403
AINES, anti-inflamatórios não esteróide, 80
  ácido acetilsalicílico (ASS), 80
  celecoxib, 81
  ciclo-oxigenase, 81
  classificação, 82
  ibuprofeno, 81
  mecanismo de ação, 82
  rofecoxib, 81
  valdecoxib, 81
ALA-D, 230
Alargamento de QRS, 8
Alcaçuz-da-América, 565
Alcalose respiratória, 465

metemoglobina, 465
Álcool (is), 59
alílico, 73
ciclo-hexílico, 75
furfurílico, 73
isoamílico, 74
isobutílico, 74
isooctílico, 74
isopropílico, 74
N-butílico, 73
N-propílico, 75
propargílico, 74
SEC-butílico, 73
TERC-butílico, 73
Aldicarb, 609
Alprazolam, 184, 185
Alumínio, 456
farmacologia, 456
fontes, 456
manifestações clínicas, 457
comprometimento respiratório, 457
doença óssea, 457
neurotoxicidade aguda, 457
propedêutica complementar, 457
tratamento, 457
Amantadina, 286
Ambrósia, 585
Amêndoas amargas, 240
Aminol*, 353
Aminopirina, 79
Amiodarona, 138
farmacologia, 138
manifestações clínicas, 138
alterações hepáticas, 140
alterações tireoidianas, 139
cardiotoxicidade, 140
hipotireoidismo, 139
ingestão aguda, 140
lesão pulmonar, 139
Amitriptilina (Tryptanol, Limbitrol), 127
Amônia, 208, 209
Amplictil, 146
Amplictil*, 145, 146
Anafranil*, 127
Analgésicos, 79
aminopirina, 79
antipirina, 79
dipirona, 79
paracetamol, 80
propifenazona, 79
Anatensol, 146
Anatensol Depot, 146
Anemix*, 326
Anfepramona, 635
Anfetaminas, 265, 635
exames complementares, 636
farmacologia, 635
barreira hematoencefálica, 636
manifestações clínicas, 636
acidente vascular cerebral, 636
arritmias ventriculares, 636
edema agudo de pulmão, 636
encefalopatia hipertensiva, 636
hipertermia grave, 636
insuficiência renal, 636
tratamento, 636
Angiotensina, bloqueadores receptores (BRA), 135
losartana, ver Losartana, 136
manifestações clínicas, 136
tratamento, 136
Angiotensina, enzima conversora (ECA), 135
captopril, ver Captopril, 135
enalapril, ver Enalapril, 136
manifestações clínicas, 136
tratamento, 136
Angipress*, 192
Anilina, 464
Aningá, 568
Anthio*, 90
Anticolinesterásicos, 89, 283
avaliação laboratorial, 93
acetilcolinesterase verdadeira, 93
cromatografia de camada delgada, 93
cromatografia gasosa, 93
eletroneuromiografia, 93
pseudoacetilcolinesterase, 93
exames complementares, 284
farmacologia, 91
absorção, 91
acetilcolinesterase, 91
ACHE, 91
eliminação, 91
manifestações clínicas, 284
prognóstico, 95
quadro clínico, 91
neuropatia periférica tardia, 92
síndrome intermediária, 92
tratamento, 93, 284
atropina, 93, 94
bloqueadores neuromusculares, 286
carvão ativado, 94, 285
convulsões, 93, 285
descontaminação, 94
esvaziamento gástrico, 94
indução de emese, 285
lavagem gástrica, 285
oximas, 94
Anticonvulsivantes, 99
Anticorpos anti-digoxina, 23
Antidepressivos atípicos, 121
bupropiona, 121
duloxetina, 124
manifestações clínicas, 122
tratamento, 122
trazodona, 122
Antidepressivos não tricíclicos, 113
classificação, 113
dependência física, 115
farmacologia, 114
tolerância, 115
Antidepressivos tricíclicos, 37, 127
exames complementares, 129
dosagem sérica, 129
eletrocardiograma, 129
radiografia de tórax, 129
farmacologia, 127
manifestações clínicas, 128
bradicardia, 128
complicações, 129
convulsões, 128
efeito quinidina-símile, 128
fibrilação ventricular, 128
taquicardia ventricular, 128
novos antidepressivos, 129
prognóstico, 131
tratamento, 130
agonistas colinérgicos, 131
anticorpo Fab antitricíclico, 131
bicarbonato de sódio, 130
carvão ativado (CA), 130
convulsões, 130
emulsão lipídica, 131
flumazenil, 131
hipotensão arterial, 130
lavagem gástrica, 130
lidocaína, 130
Antidiabéticos orais, 377
Antídotos, 22, 131
ácido 2-3 dimercapto succínico (DMSA), 24
ácido fólico, 24
anticorpos anti-digoxina, 23
atropina, 23
azul de metileno, 24
biperideno, 24
deferoxamina, 24
dimercaprol (BAL), 24
DMPS, 24
etanol, 24
flumazenil, 23, 131
fomepizole, 23
glucagon, 23
gluconato de cálcio, 23
hidroxicobalamina, 23
hipossulfito de sódio, 23
N-acetilcisteína, 25
nalmefeno, 25
naloxona, 25
nitrito de amila, 23
nitrito de sódio, 23
octreotide, 25
oxigênio, 25
piridoxina, 24
pralidoxima, 25
soro anti-botulínico, 25

sulfato de protamina, 24
terra de fuller, 25
vitamina k, 23
Anti-hipertensivos, 135
Anti-inflamatórios hormonais, ver Corticoides
Anti-inflamatórios não esteroidais, ver AINES
Antiparkinsonianos, 286
manifestações clínicas, 286
Antipirina, 79
Antipsicóticos, 145
farmacologia, 146
meia-vida, 146
síndrome neuroléptica maligna, 147
laboratório, 148
CIVD, 149
CK, 149
creatinina, 149
eletrocardiograma (ECG), 148
hipertermia, 149
ionograma, 149
monitorização cardíaca, 148
níveis séricos de neurolépticos, 148
radiografia de tórax, 149
ureia, 149
manifestações clínicas, 147
acatisia, 147
discinesia tardia, 147
distonia aguda, 147
parkinsonismo, 147
tremor perioral, 147
prognóstico, 151
síndrome neuroléptica maligna, 148, 150
alcalinização da urina, 150
amantadina, 150
bloqueio neuromuscular, 150
bromocriptina, 148
dantrolene, 150
eletroconvulsoterapia, 150
tratamento, 149
biperideno (Akineton), 150
carvão ativado, 150
difenidramina, 150
diurese forçada, 150
Antirretrovirais, 403
classes, 403, 404
epidemiologia, 403
exames complementares, 410
inibidores da protease (IP), 407
inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), 404
inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo (ITRNN), 406
tratamento, 411
acidose lática, 411
distúrbios hidroeletrolíticos (DHE), 411
Antu, 619
Anturat®, 619
Antúrio, 569
Aprocarb®, 90
Aquathol®, 353
Araneísmo, 155
classificação, 155
diagnóstico, 158
identificação, 157
ocelos, 158
prevenção, 164
Aranha armadeira, ver *Phoneutria*, 157
Aranha-marrom, ver *Loxosceles*, 157, 437
Aranhas, ver Araneísmo, 155
Araticum, 569
Aripiprazol, 145
Aroeira, 573
brava, 573
mansa, 573
vermelha, 573
Arraias, 384
Arrebenta-cavalo, 565
Arritmias, 458
Arritmias ventriculares, 636
Arsênio, 169
arsenatos, 170
arsenito, 170, 171
arsina, 170
exames complementares, 172
teste de Gutzeit, 172
teste de Reinsch, 172
teste de Vasak e Sediveck, 172
farmacologia, 171
absorção, 171
mecanismos de ação, 171
fontes, 169, 170
gravidez, 170
histórico, 169
manifestações clínicas, 171
carcinogênese, 172
doença dos pés pretos, 172
hematológicas, alterações, 172
linhas de Aldrich-Mee, 172
odor de alho, 171
síndrome de Guilain-Barré, 172
sais pentavalentes, 170
tratamento, 173
2,3 – dimercaptosuccínico ou succímero, 174
Chemet®, 174
dimercaprol (BAL), 173
D-penicilamina, 174
hidratação, 173
monitoração cardíaca, 173
oxigênio, 173
quelantes, 173
trivalentes, 170
Arsina, 170, 346
Aspirina®, 627
Atazanavir, 410
tratamento, 410
carvão ativado, 410
lavagem gástrica, 410
Atenol®, 192
Atenolol, 192
Ato suicida, 53
suicídio, 55
faixa etária, 55
risco, 55
Atrazina, 358
Atrazina Nortox 500 SC®, 353
Atrazinax 500®, 353
Atropina, 23, 93, 94, 141, 195, 640
Autoextermínio, ver Ato Suicida
Avaliação laboratorial, intoxicações, 643
amostras, coleta, transporte e armazenamento, 648
ar exalado, 646
cabelo, 646
conteúdo gástrico, 645
cromatografia em camada delgada (CCD), 651
cromatografia em fase gasosa (CG), 651
cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), 652
espectrometria de absorção atômica (EAA), 654
espectrometria de massas (EM), 653
gestão da qualidade, 655
imunoensaios, 650
química de via úmida, 649
carboxi-hemoglobina, 650
cianeto, 649
estricnina, 649
fenotiazinas, 650
organofosforados, 650
paracetamol, 650
paraquat, 650
salicilatos, 650
saliva, 646
sangue, 644
urina, 645
valores de corte, 647
Avandia®, 377
Avelós, 572
Azaleia, 578
Azedinha, 582
Azinon®, 90
Azodrin®, 90
Azul de metileno, 24, 466
hemólise, 466
metemoglobina, 466

B

Bagres, 384
Baiacu, 385
Banana-de-macaco, 569

Bananeira-d'água, 568
Bantu®, 619
Barbitúricos, 177
avaliação laboratorial, 179
nível sérico, 179
radiografia de tórax, 180
farmacologia, 177
absorção, 178
metabolização, 178
manifestações clínicas, 178
acidose respiratória, 179
coma, 178
hipotensão, 179
hipotermia, 179
hipóxia, 179
insuficiência respiratória, 179
prognóstico, 181
tratamento, 180
alcalinização da urina, 180
carvão ativado, 180
hemodiálise, 181
hemoperfusão, 181
hipotensão, 180
lavagem gástrica, 180
Bário, 457
farmacologia, 457
fontes, 457
manifestações clínicas, 457
arritmias, 458
hipocalemia, 458
musculares, 458
propedêutica complementar, 458
radiografia de abdome, 458
tratamento, 458
sulfato de magnésio, 458
sulfato de sódio, 458
Barreira hematoencefálica, 406, 636
Bases, 208
Ca(OH)2, 209
KOH, 208
NaOH, 208
pilhas alcalinas, 209
Basudin®, 90
Baygon®, 90
Baytex®, 90
Bazooka, 248
Beijo, 587
Beladona, 578
Bem-casados, 571
Benoxacor, 360
Benzocaína, 463
Benzodiazepínicos, 36, 183
absorção e metabolismo, 184
diagnóstico diferencial, 186
exames complementares, 186
dosagens, 186
manifestações clínicas, 185
gestação, 185
síndrome de abstinência, 187
tratamento, 187
Benzoilmetilecgonina, 247
Bergamota, 574
Besouros, ver Pederismo, 383
Beta-bloqueadores, 191
exames complementares, 194
dosagem sérica, 194
eletrocardiograma, 194
radiografia de tórax, 194
farmacologia, 191
absorção, 193
meia-vida, 193
manifestações clínicas, 193
efeitos metabólicos, 194
sistema cardiovascular, 193
sistema nervoso, 193
sistema respiratório, 193
prognóstico, 196
tratamento, 194
atropina, 195
bicarbonato de sódio, 195
broncoespasmo, 194
cálcio, 195
carvão ativado, 194
diazepam, 194
glucagon, 195
hemodiálise, 194
insulina, 195
isoproterenol, 195
lavagem gástrica, 194
Betel nut, 639
Bidrin®, 90
Biodisponibilidade, 34
Biotônico Fontoura®, 326
Biperideno, 24
Birra, 580
Bissulfito de sódio, 209
Bladan®, 90
Boa-noite, 587
Body packers, 248, 637
Body stuffers, 248
Boidae, 504
Botrópico, acidente, 494
fisiopatologia e manifestações clínicas, 495
ação proteolítica, 495
distúrbio de coagulação, 495
dor local, 496
filhotes de B. jararaca *e* B. moojeni, *497*
insuficiência renal, 496
necrose, 496
sangramento, 496
síndrome compartimental, 496
identificação do animal, 495
Botulismo, 199
diagnóstico, 202
ferimentos, 202
fisiopatologia, 200
intoxicação alimentar, 201
quadro clínico, 201
lactente, 201
manifestações clínicas, 200
prevenção, 203
prognóstico, 203
toxina, utilização terapêutica, 204
tratamento, 202
soro antibotulínico, 203
Bradicardia, 7
marca-passos, 7
Braxone®, 533
Bromazepam, 184
Brometalina, 621
Bromo, 342
manifestações clínicas, 342
Bromocriptina, 288
Bromosedan®, 177
Buchinha-paulista, 566, 582
Buferin®, 627
Bupropiona, 121
Buscopan Plus®, 527
Butralin, 360
BZ, 348

C

Cabacinha, 566, 582
Ca(CN)2, 236
Cádmio, 455
diagnóstico laboratorial, 456
dosagem urinária, 456
doença de Itai-Itai, 455
fontes, 455
manifestações clínicas, 455
pneumonite, 455
proteinúria, 456
tratamento, 456
corticoterapia, 456
Café-bravo, 582
Cafeína, 469
Caládio, 569, 570
Cálcio, bloqueadores de canais (BCC), 140
exames complementares, 141
eletrocardiograma, 141
farmacologia, 140
manifestações clínicas, 141
tratamento, 141
atropina, 141
cálcio, gluconato, 142
glicose, 141
glucagon, 142
insulina, 141
vasopressores, 142
Cálcio, gluconato, 142
Cálcio, oxalato, ver Oxalato de Cálcio
Calomelano, 453
Camará, 583
Cambará, 583
Camomila, 583
Canabinol, 275